360

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 15 Juillet 1909, à 1 heure

PAR

A.-F.-G. BLANCHET

Contribution à l'Étude de

L'ANAPHYLAXIE

Président, M. CHAUFFARD, *professeur*

Juges { MM. DIEULAFOY, *professeur*
LANGLOIS, *agrégé*
JEANSELME, *agrégé*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
HENRI JOUVE, Éditeur
15, rue Racine, 15

1909

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM DIEULAFOY DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD BAR RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (F.)	DUVAL (P.)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LOEPER	RENON
BROCA (A.)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (M.)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A TOUS MES MAITRES

AUX MIENS ET A TOUS MES AMIS

Je suis heureux d'adresser à mon très honoré Maître le Professeur Reclus, dont je fus le stagiaire attentif, mes meilleurs remerciements pour ses leçons et pour la grande bienveillance qu'il m'a témoignée en m'autorisant à travailler dans son laboratoire, aux côtés de MM. Lesné et L. Dreyfus.

A M. le Dr Lesné, Médecin des Hôpitaux, je suis très reconnaissant des marques de sympathie qu'il m'a données au cours de ce travail. Grâce à ces savants conseils, j'ai pu le mener à bonne fin.

Et j'adresse à son brillant collaborateur, mon ami le Dr L. Dreyfus, Chef du Laboratoire de M. le Professeur Reclus, l'expression de ma vive gratitude pour les énergiques et affectueux encouragements qu'il n'a pas cessé de me prodiguer, pendant l'édification de cette thèse dont il a bien voulu me donner le sujet.

M. le Professeur Chauffard me fait le grand honneur d'en accepter la présidence. Qu'il veuille bien agréer l'assurance de ma respectueuse et profonde reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE L'ANAPHYLAXIE

INTRODUCTION

Les recherches de ces dernières années ont amené la découverte d'un fait biologique qui paraît devoir compléter nos connaissances actuelles dans le domaine de l'immunité.

Voici en quoi il consiste essentiellement :

Lorsqu'on injecte à un animal une albumine étrangère, dépourvue d'ailleurs pour lui de toxicité, on fait naître dans son organisme une prédisposition spéciale qui le fera réagir à une deuxième injection de la même albumine avec des phénomènes extrêmement violents, pouvant amener la mort en quelques minutes.

C'est cet état que l'on appelle l'*anaphylaxie* depuis les travaux fondamentaux de Ch. Richet.

Aujourd'hui l'étude de l'anaphylaxie est devenue

un chapitre important de pathologie expérimentale qui a donné lieu à de très nombreux travaux.

Et pourtant certains points sont encore mal connus ; cela tient à la diversité des méthodes employées par les auteurs.

C'est ainsi que la question de la *spécificité de l'anaphylaxie* ne semble pas à l'heure actuelle complètement résolue. Elle présente au point de vue théorique une importance de premier ordre et nous nous sommes efforcé dans ce travail de la résoudre ou tout au moins d'établir, avec netteté, un certain nombre de faits.

Ils présentent cet avantage d'avoir été réalisés à l'aide d'une méthode bien définie et qui, toujours la même, dans toutes les expériences, facilitera les comparaisons.

Avant d'en aborder l'exposé, il est indispensable d'ordonner ce travail qui comprendra dix chapitres :

I. — Aperçu historique.

II. — Travaux de Ch. Richet, 1902.

III. — Travaux de M. Arthus, 1903. — Phénomène de Ch. Richet et phénomène d'Arthus.

IV. — Maladie sérique et quelques observations cliniques.

V. — Phénomène de Théobald Smith. — Interprétation de ce phénomène.

VI. — La réaction anaphylactique expérimentale et les conditions qui la font varier. — Les corps anaphylactisants.

VII. — Théories pathogéniques de l'anaphylaxie.

VIII. — Spécificité de l'anaphylaxie.

IX. — Expériences personnelles.

X. — Conclusions.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/contributionletu0000afgb

CHAPITRE PREMIER

I. — APERÇU HISTORIQUE

La découverte de l'anaphylaxie a été faite par Ch. Richet. Otto (1), dans un travail récent, a bien cité, d'après Morgenroth, une observation de Magendie remontant à 1839, et d'après laquelle un lapin, qui aurait supporté deux fois de suite une injection intraveineuse de blanc d'œuf, serait mort à la suite d'une injection pratiquée quelques jours après.

Une constatation analogue aurait été faite en 1894 par Flexner avec du sérum de chien et Ch. Richet, en collaboration avec Héricourt, aurait vu, en 1898, par des tentatives d'immunisation du chien au sérum d'anguille, survenir, au lieu de l'immunisation, de l'hypersensibilité. Mais Ch. Richet, lui-même à cette époque, ne songeait pas à mettre ces phénomènes sur le compte de l'anaphylaxie.

Parallèlement aux observations précédentes, relatives à des injections de sérums ou d'albumines,

1. Voir sur ce sujet l'intéressant article de Doerr *in Handb, fur Immunitætsforchung* de Kraus et Levaditi. Il nous a été très utile et nous lui avons fait quelques emprunts particulièrement en ce qui concerne la bibliographie.

on en faisait d'autres avec des poisons ou des toxines microbiennes. Mais les expérimentateurs n'arrivaient pas à une autre hypothèse pour expliquer les phénomènes qu'ils observaient que celle de l'accumulation des doses toxiques ou celle d'une susceptibilité particulière et accidentelle de l'animal employé.

C'est ainsi qu'en 1894, un physiologiste italien, Aducco, constatait que la cocaïne, donnée à deux ou trois jours d'intervalle, trouvait un animal de plus en plus sensible, résultat controuvé d'ailleurs plus tard.

Knorr, injectant de la toxine tétanique à des cobayes, devait renoncer à les immuniser par des injections répétées, car certains animaux devenaient, *au contraire*, plus sensibles.

Un peu plus tard, en 1899, von Behring constatait que des chevaux, déjà fortement immunisés vis-à-vis du bacille tétanique, présentaient parfois une sensibilité extrême à cette toxine.

Avec Kitashima, Behring observait encore que des cobayes offraient une sensibilité croissante aux injections de toxine tétanique.

Puis Metchnikoff, en 1901, à l'Institut Pasteur de Paris, mentionnait que des chevaux, fournissant un très bon sérum antidiphtérique, tombaient quelquefois subitement malades et mouraient d'intoxication, pendant la période des injections immunisantes.

Brieger en 1895 avait déjà rapporté qu'une chèvre, immunisée avec la toxine tétanique était prise,

après injection d'une dose double de toxine, de contractures suivies de mort.

Tous ces faits isolés, qui fixaient un instant l'attention des physiologistes, n'acquièrent vraiment une signification qu'à partir des recherches que Ch. Richet et Portier entreprennent sur le poison extrait des tentacules d'actinies.

CHAPITRE II

TRAVAUX DE CH. RICHET, 1902

Avec l'anaphylaxie apparaît, en effet, une notion nouvelle et Ch. Richet qui crée le mot, la définit ainsi :

« Nous appelons *anaphylactique* (ανα, contraire ; φυλασσίς, protection) la propriété dont est doué un venin de diminuer au lieu de renforcer l'immunité, lorsqu'il est injecté à doses non mortelles. Il est probable que beaucoup de venins (ou toxines) sont dans ce cas ; mais comme on s'est attaché surtout à leur action prophylactique ou vaccinante, on a fort peu cherché encore à les étudier méthodiquement à ce point de vue. Le poison extrait des tentacules des actinies donne un éclatant exemple d'effet anaphylactique. »

Après avoir déterminé exactement la dose d'extrait de tentacules d'actinies capable de tuer un chien, Ch. Richet injecte à plusieurs de ces animaux une dose non mortelle ; ils se remettent promptement. Deux ou trois semaines après il injecte une dose semblable à ces mêmes animaux. Cette fois ils meurent rapidement. Si cette injection est faite peu

de jours seulement après la première, les animaux résistent et se comportent comme des animaux normaux.

En employant des doses faibles d'extrait on n'observe pas la mort des chiens, mais des effets anaphylactiques appréciables et, en particulier, l'abaissement de la pression artérielle, due à l'action congestive considérable exercée par la toxine actinique sur la muqueuse intestinale. Une petite quantité d'actino-toxine, injectée dans la veine d'un chien normal, n'amène pas de changement dans la pression.

Mais chez l'animal anaphylactisé, un abaissement énorme de la pression artérielle (10 cm. de Hg environ) est constaté.

Les travaux ultérieurs de Ch. Richet lui ont permis d'obtenir, précipitée par l'alcool, la matière organique renfermant la toxine actinique à laquelle il a donné le nom de *congestine*, à cause de ses effets congestifs intenses, presque hémorragiques, sur tous les viscères : l'estomac, le foie, le rein, le péritoine et surtout l'intestin.

Fixant alors expérimentalement la dose toxique de congestine, pour le lapin et pour le chien, il montre encore qu'une dose non mortelle de ce poison détermine une sensibilité extrême à l'action d'une dose suivante.

Ainsi, on peut injecter dans les veines d'un chien 0 gr. 075 d'actino-congestine par kilogramme d'animal, sans le tuer ; si l'on dépasse cette dose, avec 0 gr. 08 et 0 gr. 10 par kilogramme on tue toujours

le chien, la mort survenant généralement au troisième jour ; les premiers symptômes inquiétants ne se manifestent qu'au bout d'un temps variable, mais assez éloigné du moment de l'injection.

Or si l'on injecte à un chien, qui a reçu déjà une faible dose de congestine sans en souffrir, une dose 20 fois plus faible que la première, soit 0 gr. 0025, on voit au bout de quelques secondes apparaître des phénomènes graves : diarrhée, vomissements violents, dyspnée, paraplégie, etc.

« Le chien, dit Ch. Richet, est étendu sur le flanc, respirant mal, avec un cœur misérable, une diarrhée sanguinolente profuse, une anesthésie complète. »

S'il résiste il demeure malade et se cachectise rapidement, tandis que des animaux neufs, après l'injection d'une dose beaucoup plus forte, reprennent très vite une apparence satisfaisante, sinon absolument normale.

Pour donner une idée de l'intensité du phénomène, on peut citer les doses vomitives recherchées par Ch. Richet chez le chien : à 0 gr. 08 chez le chien normal, il n'y a pas de vomissements, chez le chien anaphylactisé, il y a vomissement à 0 gr. 001. L'organisme est donc devenu 80 fois plus sensible.

Et ce phénomène, conclut Ch. Richet, ne peut s'expliquer par une accumulation des doses :

1° Parce qu'il y a, après injection de la congestive des actinies, anaphylaxie au bout de plusieurs mois et même d'une année ;

2° Parce que, après injection d'une dose très forte,

la sensibilité de l'animal ne paraît pas plus augmentée qu'après injection d'une faible dose ;

3° Parce que la dose injectée a été, en général, si faible qu'une heure après l'injection tous les effets ont semblé disparaître.

CHAPITRE III

TRAVAUX DE M. ARTHUS, 1903. — PHÉNOMÈNE DE CH. RICHET. — PHÉNOMÈNE D'ARTHUS

Une année après les travaux de Ch. Richet, en 1903, Arthus publie des recherches sur l'anaphylaxie déterminée chez le lapin par des injections répétées de sérum de cheval.

Nous croyons utile d'en reproduire partiellement la communication faite à ce sujet lors de la réunion biologique de Marseille le 16 juin 1903 :

Si chez le lapin, on injecte sous la peau, dans le péritoine ou dans les veines, du sérum de cheval aseptique (expériences faites avec des sérums antitoxiques), frais ou conservé, chauffé à 57 degrés ou non chauffé, on ne produit aucun accident primitif ou tardif. *Le sérum de cheval n'est pas toxique pour le lapin.* Si on répète, à quelques jours d'intervalle, cette injection de sérum de cheval, on constate que, après quelques injections, il produit, même à faible dose, des accidents qui, selon le degré de préparation de l'animal, sont bénins ou graves ; qui, selon la voie d'introduction, sont locaux ou généraux, immédiats ou tardifs. *Le sérum de cheval est devenu toxique pour le lapin anaphylactisé par et pour le sérum de cheval.*

Un lapin reçoit sous la peau, tous les six jours, 5 centimètres cubes de sérum de cheval.

Après les trois premières injections, la résorption se fait en quelques heures ; après la quatrième injection il se produit, dans la zone d'injection, une infiltration molle ne disparaissant pas avant deux ou trois jours ; après la cinquième injection, l'infiltration qui se produit est plus dure, œdémateuse, ne se résorbant qu'après cinq ou six jours au moins ; après la sixième injection, l'infiltration œdémateuse se transforme très rapidement en une altération profonde du tissu cellulaire sous-cutané, qui donne une masse épaissie, compacte, solide, blanche (absolument aseptique et qui n'est pas du pus), persistant, pendant des semaines, inaltérée ; après la septième injection, les mêmes modifications se produisent, en s'accentuant : La peau qui recouvre l'empâtement devient rapidement rouge, puis blanchâtre et se dessèche ; il se produit une plaque de gangrène, dont les tissus s'éliminent très lentement (plusieurs semaines) en laissant une plaie anfractueuse, profonde, se cicatrisant péniblement.

C'est là une expérience typique ; mais il se peut que les périodes soient moins nettement tranchées, il se peut que la nécrose se produise avant la septième injection ; il se peut que les premiers accidents n'apparaissent qu'après la cinquième, la sixième, la septième injection.

Ces phénomènes locaux ne sont pas la conséquence de la répétition des injections toujours au même point, car ils se produisent à la suite d'une nouvelle injection, les n — 1 premières ayant été faites dans le péritoine, la nouvelle étant la première pratiquée sous la peau.

Ces phénomènes ne sont pas la conséquence de l'accumula-

tion du sérum dans l'organisme du lapin et de la présence d'une grande quantité de ce sérum. Car si, dans la majeure partie des expériences, les injections de sérum étaient de 5 à 10 centimètres cubes, dans plusieurs autres les mêmes phénomènes on été observés à la suite d'injections de 1 centimètre cube et même moins, pratiquées à huit jours d'intervalle ; tandis que les injections de 10, 20, 40 centimètres cubes pratiquées une seule fois, ou répétées pendant quelques jours, chaque jour, n'ont pas produit d'accident.

Notons en passant que les modifications profondes du tissu cellulaire et la plaque de gangrène ne se sont produites qu'à la suite d'une injection pratiquée sous la peau ventrale ou thoracique ; l'injection faite sous la peau de l'oreille n'a produit qu'un œdème d'ailleurs volumineux et assez longuement persistant.

Un lapin ayant été anaphylactisé par injections sous-cutanées ou intra-péritonéales de sérum de cheval, si on injecte dans la veine de l'oreille 2 centimètres cubes de sérum de cheval, on produit des accidents qui sont, selon l'état d'anaphylaxie de l'animal, mortels ou non mortels, et qui, dans ce dernier cas, comprennent des accidents primitifs et des accidents tardifs.

Un lapin anaphylactisé par six ou huit injections de sérum de cheval reçoit dans la veine de l'oreille 2 centimètres cubes de ce sérum.

Après une minute environ, il secoue la tête comme pour éternuer, puis devient anxieux et agité, puis se couche sur le ventre ; sa respiration devient polypnéique, mais non dyspnéique, l'animal fait, par minute, de 200 à 250 respirations dia-

paragmatiques petites, régulières, sans mouvements anormaux de la face, sans mouvements respiratoires thoraciques.

Des matières fécales sont évacuées en abondance ; puis le lapin se couche sur le flanc, renverse la tête en arrière, fait avec les pattes des mouvements de course, puis demeure immobile, cessant de respirer.

Après une courte pause, pendant laquelle se produit de l'exophtalmie (le réflexe cornéen est aboli), le lapin fait quatre ou cinq bâillements respiratoires profonds, puis reste inerte.

La cage thoracique étant rapidement ouverte, on constate que les ventricules sont arrêtés en systole, les oreillettes présentent encore quelques contractions faibles et espacées. Le sang est liquide dans tout l'apareil circulatoire. Cet ensemble de phénomènes s'est déroulé en deux ou quatre minutes en général.

Un lapin anaphylactisé par quatre ou cinq injections de sérum de cheval reçoit 2 centimètres cubes de sérum dans la veine de l'oreille. Il présente les premiers symptômes ci-dessus décrits : pseudo-éternuement, anxiété, agitation, polypnée, émission de matières fécales ; puis tous ces phénomènes disparaissent rapidement (un quart d'heure environ) ; l'animal semble tout à fait rétabli, mais quelques jours après, ce même lapin devient cachectique ; il est amaigri, son squelette soulève partout la peau ; le poil devient sec, terne, hérissé, tombant par places et se laissant arracher avec facilité ; la peau est écailleuse ; le lapin est en général inerte, l'œil terne, l'oreille tombante ; par transparence, l'oreille est pâle, une incision pratiquée sur son bord ne donne qu'une gouttelette de sang. Le sang contient un nombre considérable de leucocytes ; les hématies sont diminuées de nombre ; la teneur du sang en hémoglobine est abaissée. Souvent on voit se produire des

plaques d'une nécrose cutanée et sous-cutanée envahissante, notamment dans la région croupière. Le lapin finit par mourir dans le marasme, après plusieurs semaines, sans avoir présenté d'accidents aigus.

Tels sont les faits signalés par M. Arthus qui permettent de constater que les phémonèmes d'anaphylaxie provoqués chez le lapin par le sérum de cheval sont de deux sortes : 1° des phénomènes généraux, comparables aux phénomènes décrits par Ch. Richet et qu'on désigne pour cette raison sous le nom de *phénomènes de Richet ;* 2° des phénomènes locaux, signalés plus particulièrement par M. Arthus et qu'on désigne sous le nom de *phénomènes d'Arthus.*

D. Brun, en 1905, dans le laboratoire d'Arthus, et avec des albumines différentes du sérum, fait d'intéressantes expériences, relatées dans sa thèse inaugurale ; elles le conduisent aux conclusions suivantes :

1° Les injections de blanc d'œuf aseptique, sous-cutanées, intrapéritonéales, intramusculaires et intraveineuses, pratiquées chez le lapin à raison de 1 cmc. 5 par kilogramme d'animal, ne produisent aucun accident, immédiat ou tardif, local ou général.

2° Si ces injections sont répétées un certain nombre de fois chez le même animal, à la même dose que ci-dessus, ou même à une dose inférieure, il se produit au bout d'un certain temps une modification de l'organisme du lapin (anaphy-

laxie), entraînant la production d'accidents locaux et généraux :

a) Les accidents locaux se produisent à la suite d'une injection sous-cutanée d'albumine d'œuf ; ils sont essentiellement caractérisés au début par la formation d'une rougeur et d'un œdème assez prononcé dans la zone de la dernière injection ;

b) Les accidents généraux se manifestent à la suite d'une injection intraveineuse ; ils sont caractérisés par divers symptômes apparaissant très peu de temps après l'injection et conduisant rapidement à la mort.

3° On peut obtenir, au degré d'intensité près, des phénomènes analogues en substituant les injections de lait de vache, dégraissé et stérilisé, aux injections de blanc d'œuf.

4° Un animal anaphylactisé par une série d'injections de lait dégraissé et stérilisé présente des accidents généraux, conduisant en quelques instants à la mort, à la suite d'une injection intraveineuse de blanc d'œuf.

5° Enfin nous pensons que l'on peut expliquer ces phénomènes en admettant que l'organisme du lapin est devenu sensible à l'action toxique des substances albuminoïdes, par suite d'injections répétées de ces substances à quelques jours d'intervalle.

CHAPITRE IV

MALADIE SÉRIQUE
OBSERVATIONS CLINIQUES

Ces faits venaient éclairer les constatations faites en clinique par des médecins, qui observaient parfois sur des enfants, injectés avec du sérum antidiphtérique, un certain nombre d'accidents. Ils sont aujourd'hui bien connus.

Von Pirquet et Schick décrivent en 1905, sous le nom de *maladie sérique*, l'ensemble des troubles variés qu'ils observent à la suite de ce traitement.

Ils sont précoces ou tardifs, locaux ou généraux.

Les symptômes locaux existent rarement à la première injection, et fréquemment aux injections ultérieures, mais sans être nécessairement constants.

On constate au point d'inoculation et presque immédiatement un œdème avec douleur et rougeur ; cet œdème peut envahir toute la moitié correspondante de l'abdomen.

En même temps il y a toujours des phénomènes généraux plus ou moins graves : de la fièvre, des nausées, des vomissements, des troubles circulatoires ; pouls petit et rapide ; des troubles respiratoires :

dyspnée, suffocation, des troubles nerveux : douleurs généralisées, sensation de fatigue, de dépression.

Les accidents tardifs apparaissent du cinquième au vingtième jour après l'injection de sérum ; on note le plus souvent des éruptions dont l'urticaire est la plus fréquente, des douleurs musculaires et des douleurs articulaires s'accompagnant parfois de fièvre et de symptômes généraux.

Marfan, dans ses *Leçons sur la Diphtérie*, en 1906, a discuté cette sensibilisation et contesté la réalité de l'anaphylaxie des enfants après les premières injections de sérum. Il admet toutefois qu'on peut, chez l'homme, provoquer des réactions analogues à celles qu'Arthus a constatées chez les animaux, lorsqu'on réinjecte du sérum à un sujet qui vient d'avoir, à la suite d'une injection antérieure, une urticaire intense, généralisée, fébrile, mais ces phénomènes sont fugaces et se dissipent sans laisser de suite et on n'observe jamais d'accidents sériques généralisés.

Tuffier, plus récemment, a observé des phénomènes anaphylactiques après les premières injections de sérum antitétanique.

D. Brun, dans sa thèse, cite d'après Boinet, professeur à l'Ecole de Médecine de Marseille, deux cas graves de collapsus cardiaques observés chez des malades à la suite d'un certain nombre d'injections de sérum de chien. Le même auteur, relate les phénomènes locaux et généraux observés par A. Dupuy et G. Thiry sur un malade atteint de morve après trois injections sous-cutanées de sérum de bœuf

phénomènes renouvelés après plusieurs injections et d'une intensité telle à la douzième qu'ils durent cesser l'emploi du sérum.

Les observations abondent bientôt de tous côtés et nous citerons les faits d'hypersensibilisation constatés par Finger et Landsteiner pour la syphilis, par Behring et Kitashima pour la diphtérie, par A. Wolff-Eisner pour la fièvre des foins, par V. Pirquet et B. Schick pour la vaccine. Pareils faits sont retrouvés au cours d'injections de tuberculine par Strauss et Gamaleia, Courmont, Babès et Proca. Nous savons du reste maintenant que le cobaye, qui ne réagit pas généralement à une première injection de tuberculine, meurt à la suite d'une deuxième injection pratiquée à très faible dose.

Mais nous ne pouvons entrer dans plus de détails au sujet de ces intéressantes observations et de bien d'autres encore, portées à notre connaissance dans ces derniers temps.

Ce serait dépasser de beaucoup les limites que nous nous sommes assignées dans cette thèse sur l'anaphylaxie expérimentale.

Du reste, Lesné et L. Dreyfus ont étudié dans un récent travail des faits cliniques se rapprochant des phénomènes anaphylactiques et ils se réservent de revenir plus longuement sur certains d'entre eux.

CHAPITRE V

PHÉNOMÈNE DE THÉOBALD SMITH

La question de sensibilisation par le sérum, mise en évidence par M. Arthus, allait offrir un champ d'investigations plus large, avec l'expérimentation sur le cobaye, due au physiologiste américain Théobald Smith.

Voici, d'après Doerr, en quoi consiste essentiellement le phénomène découvert par Théobald Smith et les considérations importantes qui peuvent s'y rattacher.

Théobald Smith avait observé que des cobayes, qui, quelques semaines auparavant, avaient reçu un mélange de toxine diphtérique et d'antitoxine (sérum de cheval) et qui avaient guéri, présentaient des phénomènes graves et souvent mortels, lorsqu'on leur injectait quelques centimètres cubes de sérum de cheval sous la peau, alors que des animaux normaux ne réagissaient aucunement sous cette intervention.

Ce fait fut confirmé bientôt de tous les côtés par Rosenau et Anderson, Otto, Remlinger, Gay et Southard, Besredka, Steinhardt, Frey, etc...

Krauss et Doerr firent la même constatation

chez le lapin qui avait reçu en injection intraveineuse un mélange de toxine diphtérique et de sérum.

Les expériences soigneuses d'Otto montrèrent que ni la toxine ni la toxone des solutions de poison diphtérique n'étaient capables de produire l'anaphylaxie, alors que c'était le cas d'une *seule* injection de sérum de cheval à l'exclusion des sérums de chèvre, de lapin, de bœuf, montrant la spécificité de l'albumine employée ainsi que l'avait constaté déjà Arthus. La démonstration de ce fait que des injections répétées de sérum n'étaient pas seules à produire l'anaphylaxie, comme l'indiquait Arthus, mais qu'une intervention unique était suffisante, fait d'ailleurs établi antérieurement par Von Pirquet, indiquait évidemment que le phénomène de Théobald Smith était identique en principe à celui décrit par Arthus.

Le point vraiment remarquable d'après Otto, Gay et Southart, Remlinger, Frey, Friedmann, Kinyoun, Lewis, etc... est l'hypersensibilité présentée par le cobaye diphtérique au sérum correspondant, hypersensibilité incomparablement plus intense que celle qui résulte soit de l'emploi du sérum seul, soit du mélange d'autres poisons avec les antisérums correspondants. Lorsqu'on injecte par exemple la toxine tétanique et son sérum. (Besredka, Frey), ou la toxine cholérique et son sérum, l'extrait de méningocoque et son sérum (Frey) l'anaphylaxie reste *aussi faible* qu'après une injection préparatoire de sérum seul.

Mais il ne faut pas oublier que des expériences quantitatives exactes n'ont pas été faites et qu'elles permettraient une comparaison entre le degré de l'anaphylaxie obtenue avec le mélange d'extrait diphtérique et le sérum de cheval seul. Aussi Otto, s'appuyant sur ce fait que des injections répétées de sérum de cheval seul produisent une anaphylaxie comparable à celle obtenue par Smith avec les cobayes diphtériques, admet la similitude des deux phénomènes.

En outre, si au lieu de sérum de cheval on emploie du sérum de bœuf chauffé à 60 degrés pour en supprimer la toxine, on peut provoquer même sans toxine diphtérique, par une injection unique, une très forte sensibilisation, comme le prouvent les expériences suivantes :

Cobayes N°s	Injections sous-cutanées de sérum de bœuf	Réinjections après *n* jours	Doses	Mode d'application	Résultats
	cmc.		cmc.		
210	0,01	21	6	Intra-périton.	Symptômes graves.
95	1	21	6	»	Symptômes graves. après 20 heures. Mort.
219	1	21	6	»	Symptômes graves après 3 heures. Mort.
40	1	22	6	»	Symptômes graves après 3 heures. Mort.
114	1	22	0,2	Intra-cérébral	Symptômes graves.
104	0,02	22	0,25	»	Après 25 minutes mort.
74	2	22	6	Intra-périt.	Sympt. graves, dans la nuit suivante. Mort.
85	2	22	0,25	Intra-cérébral	Symptômes graves.
179	2	22	6	Intra-périt.	»
174	2	22	0,25	Intra-cérébral	»

Enfin Lewis, en dernier lieu, a montré que les cobayes traités à la manière de Smith, injectés sous la peau, ne présentaient souvent que des symptômes généraux légers, mais, par contre, des œdèmes très étendus débutant au point d'inoculation et évoluant vers la nécrose, à moins que la mort n'en empêchât le processus cependant rapide.

Donc chez le cobaye, les phénomènes d'hypersensibilité locale existent tels qu'Arthus les a constatés chez le lapin.

Interprétation du Phénomène de Th. Smith

Chez les animaux préparés par une première injection d'un mélange de toxine et de sérum, la toxine seule ne détermine pas d'anaphylaxie, le sérum, lui, agit ; la combinaison du facteur inactif avec le facteur actif a pour conséquence une augmentation de l'effet produit.

Otto accepte comme explication du phénomène que les cellules du corps, recevant une action stimulante de la toxine diphtérique, sont devenues plus sensibles à l'action du sérum, en d'autres termes les cellules empoisonnées sont plus facilement et plus fortement sensibilisées que les cellules normales.

Une autre hypothèse cependant est plausible. Il n'y a actuellement aucun doute, comme nous l'expliquerons ultérieurement, que les symptômes anaphylactiques sont déterminés par des processus qui se

passent dans les cellules ganglionnaires des organes nerveux centraux.

Nous savons, en effet, que la toxine diphtérique agit sur ces éléments et nous pouvons nous représenter que des cellules nerveuses intoxiquées sont sensibilisées comme des cellules normales, mais que le phénomène anaphylactique, amené par la réinjection, atteint plus les cellules ganglionnaires lésées que les cellules normales.

Survienne une autre influence toxique, la manifestation anaphylactique peut se trouver modifiée. C'est ce qui ressort de l'observation de Besredka montrant que la narcose par l'éther protège les animaux. Là aussi les cellules nerveuses sont sensibles et se comportent comme chez l'animal éveillé, mais la narcose leur confère une sensibilité grâce à laquelle elles triomphent plus facilement du processus mortel.

De sorte qu'il ne serait pas absurde d'admettre l'hypothèse inverse dans laquelle les interventions toxiques créent un état anaphylactique rapide et intense.

C'est ce que semble confirmer une observation de Krauss et Doerr ; des lapins qui reçoivent une quantité compensée de toxine et de sérum sont souvent hypersensibles, or, Vaillard et Dopter, Doerr ont montré que la toxine diphtérique chez les lapins, agit précisément sur les cellules nerveuses.

Les expériences de Frey, qui n'a pas constaté l'hypersensibilité chez les souris vaccinées avec la toxine

diphtérique et l'antitoxine, ne prouvent rien contre cette hypothèse, car Krauss et Doerr ont montré que la souris ne réagit pas comme le lapin à la toxine diphtérique et que, en général, les souris sont difficiles à anaphylactiser. Doerr, en effet, s'est en vain efforcé de sensibiliser des souris blanches au sérum d'anguille, de cheval, de bœuf.

CHAPITRE VI

A. — LA RÉACTION ANAPHYLACTIQUE EXPÉRIMENTALE ET LES CONDITIONS QUI LA FONT VARIER

Il est difficile en l'état actuel de la question de préciser ce qu'est réellement la *réaction anaphylactique*. Où commence-t-elle, où s'arrête-t-elle ?

Tantôt le phénomène est brutal et mortel, tantôt il est atténué et prolongé, les animaux se remettent ou meurent à très long terme.

Tous les auteurs depuis Ch. Richet, en 1902, sont bien d'accord pour reconnaître l'importance de la chute de la pression artérielle et de sa rapidité.

Vainement H. Pfeifer a cherché du côté de l'abaissement thermique le phénomène *constant* de la réaction anaphylactique.

L'accélération respiratoire quoique toujours manifeste est déjà moins précoce que la chute de la pression. Les troubles intestinaux, les lésions cutanées, la cachexie ne sont plus que des phénomènes variables, précoces ou lointains, violents ou atténués selon l'intensité et le mode de l'anaphylaxie

Les méthodes sont, en effet, très diverses et leur étude nous permet de noter cinq conditions qui paraissent susceptibles de modifier essentiellement la réaction anaphylactique :

1° La voie d'injection ;

2° L'intervalle qui sépare la première de la deuxième injection ou période d'incubation ;

3° La nature de la substance injectée lors de la première injection ;

4° La nature de la substance injectée lors de la deuxième injection ;

5° La quantité de la substance injectée à chaque fois.

La voie sous-cutanée et la voie intra-péritonéale donnent à Arthus des réactions locales, tandis que les injections intraveineuses le conduisent à des phénomènes généraux. Rosenan et Anderson emploient la voie sous-cutanée et la voie intra-péritonéale. Otto, Gay et Southardt emploient la voie sous-cutanée, Besredka et Steinhardt la voie sous-cutanée et la voie intra-cérébrale. A. Mori, des injections intra-péritonéales, intra-cardiaques, intra-rachidiennes, sous-cutanées, intra et rétro-orbitaires. Les phénomènes qu'ils obtiennent ne sont pas identiques ; les intervalles entre les injections sont irrégulièrement déterminés, les quantités de sérum variables à l'une comme à l'autre injection.

Arthus anaphylactise des lapins par des injections de sérum frais ou chauffé, répétées tous les six jours jusqu'à sept ou huit fois ; tandis que le phénomène

de Th. Smith se produit à la suite d'une injection de sérum de cheval faite plusieurs semaines après une injection préalable d'un mélange neutre de toxine diphtérique et de sérum de cheval immunisé.

Rosenau et Anderson montrent que dix jours sont nécessaires au cobaye pour acquérir l'hypersensibilité à la suite d'une première injection et que des quantités minimes 0,01 de centimètre cube par exemple, non seulement suffisent, mais paraissent plus actives que des quantités fortes de 6 à 10 centimètres cubes. Pour déterminer l'anaphylaxie, ces auteurs injectent dans le péritoine des cobayes ainsi préparés, 0,1 de centimètre cube au minimum et jusqu'à 6 centimètres cubes. Les symptômes observés alors sont graves et même souvent mortels ; pour les injections sous-cutanées, il est nécessaire de donner au moins 2 centimètres cubes et toujours des doses plus fortes que par la voie péritonéale.

D'autres expériences nous montrent encore que des injections répétées journellement pendant huit à dix jours ne déterminent pas d'anaphylaxie ; l'état d'immunité est, au contraire, obtenu, car des injections faites une vingtaine de jours plus tard laissent l'animal insensible.

Nicolle, Besredka et Steinhardt vérifient le fait, Rosenau et Anderson signalent toutefois que les animaux, ainsi immunisés, peuvent présenter des accidents à la suite d'injections à forte dose ; les symptômes sont alors atténués et rarement mortels.

Une observation de Remlinger nous permet de

constater le rôle et l'importance de la période latente ou d'incubation dans ces phénomènes.

Une injection de 5 à 20 centimètres cubes d'un mélange de virus rabique et d'antitoxine, faite un mois après une injection préalable semblable, n'amène que des symptômes douteux d'anaphylaxie.

Se conformant alors aux données expérimentales précédentes de Rosenau et Anderson, il confirme les résultats de ces auteurs, avec une mortalité moindre. Puis se plaçant dans les conditions d'évolution du phénomène de Th. Smith, il constate qu'un huitième seulement des animaux réagit et qu'enfin, dans les limites et les conditions du phénomène d'Arthus, un vingtième seulement des animaux est touché et que la moitié de ceux-ci se remet.

Ces expériences comparatives sont rares et même chez Otto et Frey dont les recherches furent cependant très soigneuses, on en retrouve peu qui soient conduites dans des conditions d'identité rigoureuse.

Or, si l'on veut bien admettre que le degré d'anaphylaxie est dans une certaine mesure aussi fonction de la résistance individuelle, on ne peut s'empêcher de regretter que des expériences, si remarquables à tant de points de vue, manquent de données comparables.

B. — *Corps anaphylactisants*

Les différents corps qui ont été employés pour anaphylactiser les animaux, c'est-à-dire comme anti-

gènes sensibilisants, paraissent jusqu'ici tous rentrer dans les substances albuminoïdes.

Ce sont d'abord les différents sérums : de cheval, d'anguille, etc., et l'on sait que les expériences d'Arthus ont été faites en majorité avec du sérum de cheval.

Mais si les sérums ont été employés souvent dans l'étude de l'anaphylaxie, il ne s'ensuit pas que leur valeur anaphylactisante soit plus élevée que celle d'autres corps albumineux qui ont fait aussi l'objet de travaux nombreux. Il en est ainsi du blanc d'œuf employé par Vaughan et Wheeler qui semble doué d'un pouvoir anaphylactisant plus considérable que celui du sérum, lorsqu'il est injecté pur.

Certains auteurs, tel qu'Arthus, ont employé des dilutions de blanc d'œuf dans du sérum physiologique ; mais il n'est pas nécessaire, même pour les injections intraveineuses, de recourir à ce moyen, et le blanc d'œuf de poule pur se laisse parfaitement injecter dans la veine marginale de l'oreille du lapin, sans donner lieu à aucune espèce d'accidents. Il en est de même avec d'autres ovo-albumines que nous avons expérimentées, telles que le blanc d'œuf de canard et celui de pigeon.

D'autres liquides albumineux semblent posséder des propriétés analogues ; mais il est certain, sans que nous puissions entrer à ce point de vue dans des détails, que leur valeur est très inégale.

Arthus et Besredka ont employé le lait ; Ch. Richet s'est servi d'extraits animaux d'actinies et de

moules (actino et mytilo-congestine), Wolff-Eisner de cellules comme les spermatozoïdes, Krauss, Doerr, Shoma et Egonranzi d'extraits d'organes, Rosenau et Anderson, de peptones, Raubitschek d'albumine végétale, Rosenau et Anderson, Wolff-Eisner, Krauss et Doerr, Krauss et Stenitzer d'albumine bactérienne, Rosenau et Anderson de levure de bière, Arthus de peptone et de gélatine, c'est-à-dire de substances albuminoïdes transformées ou dénaturées.

On s'est ingénié à faire subir à ces substances toutes sortes de transformations chimiques et thermiques, pour chercher à isoler la substance proprement dite qui produit l'anaphylaxie.

Les résultats jusqu'ici ne paraissent pas absolument concluants. Ch. Richet avait déjà mis en évidence sa résistance à la chaleur et il avait chauffé l'actino-congestine pendant dix minutes à 105 degrés sans lui faire perdre sa propriété anaphylactisante. Dans des expériences plus récentes, il est conduit à distinguer trois effets dans l'action de la substance qui produit l'anaphylaxie : effet toxique, effet anaphylactisant et effet apotoxique ; il en constate la dissociation par la chaleur ; la température de 80 degrés diminue *beaucoup* l'effet toxique, *peu* l'effet anaphylactisant et *nullement* l'effet apotoxique. A 103 degrés, la fonction toxique et anaphylactisante sont détruites, la fonction apotoxique semble conservée.

Rosenau et Anderson, dans des expériences faites pour sensibiliser des herbivores avec de la viande,

ne constatent d'insuccès qu'après un chauffage à 110 degrés pendant trente minutes. Mais c'est surtout Besredka, qui a fait de cette question une étude méthodique et il a chauffé pendant un quart d'heure à 100, 110, 115 et 120 degrés du sérum dilué dans l'eau distillée, sans lui faire perdre ses propriétés anaphylactisantes.

D'après Doerr, la substance sensibilisante serait fortement thermostabile. Il n'en serait plus de même de la substance qui détermine les symptômes toxiques, lors de l'inoculation d'épreuve chez les animaux anaphylactisés. Nous avons déjà vu que Besredka attribue cette propriété à une autre substance. Or celle-ci serait essentiellement thermolabile et un chauffage de 100 à 120 degrés, pendant un quart d'heure, suffirait pour la supprimer totalement ; des températures inférieures l'altèreraient déjà : un chauffage de vingt minutes aux environs de 90 degrés parfois aux environs de 75 degrés, diminue fortement ses propriétés. On peut même, en faisant subir aux différents corps une sorte de tyndallisation entre 50 et 60 degrés, c'est-à-dire en les chauffant pendant une heure ou deux, à cette température, pendant quatre ou cinq jours de suite, réduire notablement leur puissance toxique.

Il est possible, jusqu'à un certain point, de mesurer cette puissance, en cherchant la quantité de substance albumineuse nécessaire pour obtenir des symptômes anaphylactiques d'égale intensité. On constate, dans ces conditions, qu'il faudra doubler, tripler,

quadrupler et quintupler la dose nécessaire, pour obtenir la réaction d'épreuve, c'est-à-dire la multiplier en raison directe de l'atténuation qu'elle a subie. Ajoutons, d'ailleurs, que, d'après Besredka, le chauffage diminuerait aussi la faculté que possèdent tous les corps anaphylactisants de réaliser l'*antianaphylaxie*.

Doerr fait remarquer que, suivant Rosenau et Anderson, tout sérum chauffé à 100 degrés ne serait plus sensibilisant, c'est-à-dire que le sensibilisogène serait aussi peu résistant au chauffage que l'antisensibilisine et qu'ainsi disparaîtrait une des bases essentielles sur lesquelles repose la théorie de Besredka. Alors même que les expériences de cet auteur seraient exactes, admet-il encore, on ne serait pas en droit d'en tirer toutes les conclusions qu'il en tire. Il faut se rappeler, en effet, que Besredka sensibilise par la voie sous-cutanée et effectue la réaction d'épreuve par la voie cérébrale. Or pour sensibiliser, il suffit de 1 millième de centimètre cube, parfois même de 1 cent millième de centimètre cube de sérum, alors que pour l'épreuve cérébrale il faut 0,25 centimètre cube, c'est-à-dire une dose 250 fois plus forte ; si l'on se sert de quantités plus faibles, on n'obtient pas de symptômes anaphylactiques. Il est donc possible d'admettre que le chauffage altère les substances albumineuses, en quelque sorte, quantitativement et il semble que de nouvelles recherches faites avec de plus fortes doses, par voie intrapéritonale ou intraveineuse, soient nécessaires pour trancher la question.

M. Arthus a étudié récemment les substances protéiques du sérum. Il a pratiqué sur des lapins des injections sous-cutanées de liqueurs dérivées du sérum sanguin, contenant ou ne contenant pas de substances protéiques, et, seules, les liqueurs contenant des substances protéiques ont donné des phénomènes d'anaphylaxie. M. Arthus pense donc que les substances protéiques sont les seules substances anaphylactisantes du sérum.

Par un procédé analogue il constate que les substances toxiques du sérum sont aussi les substances protéiques. Mais il remarque que si la température d'ébullition ne détruit pas le pouvoir anaphylactisant du sérum, une température de 85 degrés supprime sa toxicité. Si bien que des substances peuvent être anaphylactisantes sans être toxiques, pour les animaux anaphylactisés. Ainsi M. Arthus anaphylactise des lapins par injection sous-cutanée de sérum dilué chauffé à 100 degrés, alors que ce sérum dilué chauffé à 100 degrés n'est pas toxique pour les lapins anaphylactisés.

Les substances protéiques, dit encore le même auteur, ne sont pas également toxiques pour tous les animaux ; cette toxicité varie avec l'espèce et peut même ne pas exister pour une espèce donnée ; les albuminoïdes du sérum d'anguille sont toxiques pour le chien ou pour le lapin, les albuminoïdes du sérum de cheval sont inoffensives pour le chien et pour le lapin. La toxicité pour un même animal, des substances protéiques qu'on lui injecte, varie selon

la nature de la substance injectée, fait en tous points comparable à celui que l'on constate dans la sensibilisation du même animal qui varie aussi selon la nature de la substance employée pour l'anaphylactiser.

Nous constatons, en effet, une diminution très sensible de la propriété anaphylactisante avec les dérivés d'albumines ou les produits d'altération de ces albumines. La peptone, sur l'action de laquelle nous reviendrons ultérieurement, possède déjà des propriétés très atténuées ; la leucine et la tyrosine n'en possèdent plus du tout.

Gay et Adler ont essayé de dissocier chimiquement les deux substances incriminées par Besredka. Ils ont vu que, dans l'extrait éthéré de sérum de cheval, le produit de filtration saturé par le sulfate d'ammoniaque ne possède ni la propriété anaphylactisante, ni la propriété toxique. Mais en faisant des saturations fractionnés avec le sulfate d'ammoniaque ils ont pu obtenir des corps dont le pouvoir sensibilisant va en diminuant et le pouvoir toxique en croissant ; la dernière fraction serait aussi toxique que le sérum de cheval et à peine sensibilisante ; la première fraction, au contraire, serait très sensibilisante et dénuée de toxicité. Gay et Adler appellent cette substance l'*euglobuline* qui paraît identique à l'*anaphylactine* de Gay et Southart.

Doerr et Raubitschek ont fait des expériences analogues. P. Pick et T. Yamanouchi ont constaté récemment que, aussi bien la substance sensibilisante

que la substance toxique, résistent non seulement au chauffage, mais encore aux agents chimiques très actifs, tels que l'acide nitrique concentré, à l'introduction dans la molécule, d'iode et de soufre et à la digestion par la pepsine et par la trypsine. Cette résistance toutefois ne serait pas illimitée.

D'ailleurs toutes ces recherches chimiques ont eu surtout pour but d'enlever au sérum ses propriétés toxiques et il n'apparaît nullement que les innombrables substances employées pour cela puissent nous conduire en ce moment au résultat désiré.

Il en est de même de certaines recherches physiques. Si le corps toxique ne traverse pas les sacs de collodion, il filtre à travers les bougies de porcelaine ; il n'est pas altéré par les rayons de Rœntgen, le vieillissement du sérum, le contact prolongé avec le charbon animal et la congélation. Et lorsqu'on essaie par exemple de détruire dans le sérum la substance spécifique à laquelle nous devons la production des accidents sériques, on détruit en général la propriété antitoxique.

CHAPITRE VII

THÉORIES PATHOGÉNIQUES DE L'ANAPHYLAXIE

Les accidents sériques survenus chez l'homme à la suite d'injections de sérum antidiphtérique nous conduisent naturellement à entrevoir les relations de l'anaphylaxie et de l'immunité.

Des poisons peuvent donc produire soit l'une, soit l'autre réaction, selon la prédominance des corps préposés, au sein de ces poisons, à la détermination de l'immunité ou à celle de l'anaphylaxie. Telle est l'hypothèse de Ch. Richet et de Wolff-Eisner, tandis que pour Hamburger, von Pirquet et B. Schick l'anaphylaxie n'est que la traduction de la lutte de l'organisme contre la substance toxique, lutte si violente, qu'elle tue souvent l'animal.

Mais les accidents sériques n'apparaissent généralement qu'après un certain temps, une période d'incubation, pendant laquelle se forme probablement dans le sang, la substance qui crée l'état d'hypersensibilité.

De nombreux auteurs cherchent donc à expliquer la nature de ce dernier phénomène par la présence des *précipitines* étudiées par von Dungern, von Pir-

QUET et SCHICK, HAMBURGER et MORO, FRANCIONI, MARFAN, LE PLAY et LEMAIRE, WIDAL et ROSTAINE.

Résumons ainsi les faits qu'ils constatent :

L'injection à un lapin de sérum d'un autre animal détermine dans son sérum l'apparition de substances que l'on appelle *précipitines* ou *précipitogènes*, qui provoquent par leur mise en contact *in vitro*, avec le sérum qui a servi pour l'injection, la production d'un *précipité*.

Pour que cette propriété apparaisse, il est nécessaire, mais non toujours suffisant, que le sérum inoculé appartienne à un animal d'espèce différente. Il faut, en principe, que la substance albuminoïde, sérum ou autre, soit étrangère à l'organisme qui doit le recevoir. Il faut que le sérum soit *étranger*, *hétérogène* ou *hétérologue*.

La répétition des injections de sérum chez le lapin diminue la période d'incubation.

Il en est de même chez l'homme, mais les injections ne sont pas toujours suivies de l'apparition de précipitines. Ainsi, lors d'accidents sériques intenses, on trouve toujours des précipitines, alors que les précipités n'existent pas s'il n'y a pas d'accidents sériques.

Quoi qu'il en soit, HAMBURGER et MORO admettent que la réaction des précipitines s'effectue dans les vaisseaux capillaires, de la même façon qu'*in vitro*. Il en résulte la formation de thromboses qui expliquent les troubles cutanés et les éruptions consécutives à l'injection anaphylactisante.

Francioni, Marfan et Le Play admettent aussi cette explication.

Widal et Rostaine y font de sérieuses objections: Si la précipitation *in vivo* était réelle, disent-ils, il surviendrait des accidents d'une façon constante, et cependant ils inoculent à neuf malades 15 à 20 centimètres cubes d'un antisérum humain et ne constatent d'accident immédiat que sur deux des malades seulement.

Pour Rostoki, Michaelis et Oppenheimer, W. Tobben les accidents anaphylactiques ne dépendent pas des précipitines, Rosenau et Anderson pensent de même et M. Arthus, après de nombreuses expériences faites sur des lapins, s'exprime ainsi : « Il se produit un précipité sous la peau ou dans les veines du lapin anaphylactisé, quand on pratique l'injection toxique, car le plasma des lapins préparés par plusieurs injections de substances albumineuses contient une précipitine pour ces substances. Ce précipité n'est pas la cause des accidents observés, locaux ou généraux, car ces accidents ne se produisent pas quand on injecte des précipités équivalents chez des animaux neufs, tandis que les accidents généraux, tout au moins, se produisent chez des animaux anaphylactisés, quand on opère dans des conditions où le précipité ne se forme pas. »

En 1907, Ch. Richet étudiant l'action anaphylactique de la mytilo-congestine est conduit à une autre conception théorique de l'anaphylaxie qu'il complète plus tard.

Cette mytilo-congestine, extraite du corps des moules, possède les propriétés de l'actino-congestine primitivement étudiée par Ch. Richet en 1902. Les mêmes accidents anaphylactiques sont déterminés par les mêmes méthodes d'injections aux chiens, à l'intensité près.

Or, Ch. Richet constate qu'un mélange *in vitro* de sérum anaphylactique avec la mytilo-congestine *accroît l'activité toxique* de celle-ci, puis que le sérum d'un chien anaphylactisé contient *la substance anaphylactisante*.

Cette substance serait la *toxogénine*, non *toxique* par elle-même, mais donnant un poison par la réaction sur la mytilo-congestine, réaction qui se traduira par l'équation suivante :

toxogénine + congestine = apotoxine

comparable à celle bien connue :
amygdaline + émulsine = intoxication cyanhydrique
et où les termes amygdaline et émulsine sont de même inactifs isolément, c'est-à-dire inoffensifs pour l'organisme tout comme la toxogénine et la congestine.

La toxogénine ne se formerait pas immédiatement dans le sang, et l'intensité de l'anaphylaxie qu'elle confère augmenterait du quatorzième au trentième jour pour s'atténuer et disparaître, faisant place, semble-t-il, à une période d'*immunité relative ;* une *antitoxine* fabriquée par l'organisme survivrait finalement à la toxogénine, d'où cet aperçu important

de Ch. Richet que *l'anaphylaxie est la première étape de la prophylaxie.*

Ch. Richet émet ensuite les propositions suivantes :

« L'expérience ingénieuse proposée par M. Roux de donner de l'éther pour supprimer les effets de l'anaphylaxie prouve formellement que l'*apotoxine* est un poison du système nerveux, car les anesthésiques, comme on sait, empêchent les autres poisons d'agir sur le système nerveux.

« Quoique la toxogénine existe dans le sérum, il n'est pas probable que le sérum la contienne toute ; car les animaux injectés, même avec beaucoup de sérum toxogénique, ne présentent jamais les accidents foudroyants immédiats des animaux anaphylactisés.

« Provisoirement nous supposerons que la toxogénine existe dans les cellules nerveuses ; celles-ci étant imbibées de toxogénine, réagissent immédiatement à l'action de la congestine injectée dans le sang, absolument comme des cellules imprégnées de phénolphtaléine réagiraient par une coloration rouge à une injection de soude dans le sang. Mais si la dose est petite, cet effet foudroyant se dissipe assez vite, et d'autres symptômes plus lents au bout de quelques heures se produisent (congestion de l'intestin, selles sanglantes, etc.,) qui indiquent la généralisation de l'action toxique à d'autres cellules que les cellules nerveuses de l'axe encéphalo-médullaire.

« Aussi bien pourrons-nous admettre que la toxogénine est diffusée dans toutes les cellules médullai-

res et cérébrales, d'ailleurs plus sensibles que toutes les autres à l'action des poisons. »

Von Pirquet et Schick, étudiant les accidents qui suivent une première injection de sérum, constatent toujours qu'une période d'incubation de six jours au minimum est nécessaire pour leur éclosion. Ils pensent que le sérum de cheval donne peu à peu naissance dans ce laps de temps à un *anticorps* et que cette substance, réagissant sur l'antigène présent encore dans l'organisme, crée ainsi la maladie sérique.

Quant aux accidents immédiats de la deuxième injection Von Pirquet et Schick les attribuent à la présence d'anticorps dans l'organisme au moment de l'injection ou à la sensibilité nouvelle des cellules, devenues capables de réagir et de former l'anticorps presque instantanément.

Rosenau et Anderson admettent dans la réaction anaphylactique une combinaison entre la substance toxique du sérum et une substance qui serait aussi un « anticorps ».

Entre ces théories de l'anticorps et de la théorie précédente de Ch. Richet existe une analogie certaine.

Nicolle explique l'hypersensibilité des cobayes par le développement d'une *lysine* et n'admet pas le rôle actif de la cellule nerveuse dans la production de cette hypersensibilité.

D'après une ingénieuse conception de Vaughan et Wheeler, les cellules plus fortement impressionnées à la suite de l'injection de la substanee sensibilisante

donneraient naissance à un *ferment*. Celui-ci à l'état de zymogène entrerait en activité aussitôt après une nouvelle injection, décomposant la substance albuminoïde en une partie non toxique et une autre toxique qui déterminerait les troubles anaphylactiques.

Rompant délibément avec la théorie des anticorps Gay et Southard en proclament énergiquement la faillite.

Pour ces auteurs, le sérum contient une substance qu'ils appellent *l'anaphylactine*. Injectée au cobaye, l'anaphylactine l'hypersensibilise d'emblée, sans nécessiter de la part de l'animal une réaction quelconque ; elle reste ensuite dans son organisme, sans être modifiée, indéfiniment.

Sous l'influence de l'*agent toxique*, qui est, au contraire, assimilable, les différentes cellules sensibilisées par l'anaphylactine subiraient une déperdition de leur contenu graisseux, réalisant d'après Gay et Southard le mécanisme constant de l'anaphylaxie.

Besredka a réfuté les principaux arguments de ces auteurs contre la théorie courante de l'anaphylaxie, la théorie des « anticorps » et précisé certains points de cette théorie dont nous donnons un résumé emprunté à Besredka.

« Par analogie avec les faits observés pour les globules rouges et l'antihémolysine, on peut admettre dans tout sérum normal la présence de deux propriétés ou de deux substances dont une a le caractère d'antigène et l'autre celui d'antilysine, nous appe-

lons la première *sensibilisinogène* et la seconde *antisensibilisine.*

« Le sensibilisinogène est thermostabile ; il a pour propriété de donner naissance chez le cobaye, douze jours après l'injection, à la sensibilisine, c'est-à-dire à la substance qui crée l'état anaphylactique.

« L'antisensibilisine est thermolabile ; elle a pour propriété de se combiner avec la sensibilisine partout où elle la rencontre, que celle-ci soit libre comme elle est dans le sang, ou qu'elle soit fixée comme elle dans le système nerveux.

« C'est la rencontre brusque de l'antisensibilisine avec la sensibilisine au niveau de la cellule nerveuse, qui fait déclancher le choc anaphylactique. »

Besredka comme Ch. Richet admet une lésion latente du cerveau, réveillée par la seconde injection.

Krauss et Volk récemment, ont confirmé ces aperçus théoriques et produit quelques arguments nouveaux en leur faveur. Voici, du reste, leurs conclusions :

1° Dans le sérum de cheval existent deux substances, l'une est thermostabile et produit la sensibilisine, l'autre est thermolabile et détermine les phénomènes anaphylactiques ;

2° La substance thermolabile est probablement liée aux albuminoïdes du sérum ; elle perd son action lorsqu'on la dénature ;

3° Chez les animaux préparés avec du sérum chauffé à 90 degrés on n'obtient pas d'anaphylaxie avec du sérum chauffé, mais on en obtient avec du sérum non chauffé ;

4° Chez les animaux anaphylactisés passivement, le sérum non chauffé seul a de l'action, le sérum à 90 degrés est sans effet.

Il nous reste enfin, pour terminer ce chapitre des notions théoriques que nous avons de l'anaphylaxie, à exposer celles qui font dépendre cette dernière, au dire de certains auteurs, d'une simple intoxication peptonique.

Nous les verrons plus loin, à propos de la spécificité.

CHAPITRE VIII

SPÉCIFICITÉ DE L'ANAPHYLAXIE

La spécificité, c'est-à-dire la réaction anaphylactique de l'animal, uniquement à la substance qui a servi à produire son hypersensibilité, est pour beaucoup d'auteurs très relative et reconnue par d'autres avec la plus grande réserve.

La manifestation spécifique, en effet, n'est pas toujours évidente, ce qui tient sans doute à la complexité de la substance anaphylactisante ou pour mieux dire de ses albumines. Nous verrons de Wæle, par exemple, retirer du sérum quatre espèces d'albumines qui ont chacune un pouvoir anaphylactisant différent. Or il est prouvé que de ces albumines groupées ou associées, on peut retirer un produit doué d'une propriété anaphylactisante considérable et rappelant les congestines de Ch. Richet.

Des modes de groupement des albumines peuvent donc dépendre la réaction spécifique. Nous l'avons toujours obtenue cependant, en nous plaçant dans les conditions que nous indiquerons bientôt et que nous croyons nécessaires à sa pleine réalisation.

Il est, en tout cas, peu vraisemblable, malgré les analogies que certains auteurs ont montrées, entre les symptômes de l'intoxication peptonique et les symptômes de l'anaphylaxie, que cette dernière réaction, soit uniquement celle d'une intoxication à la peptone. Nous allons toutefois citer les résultats obtenus dans cet ordre d'idée.

On sait que la peptone de Witte provoque chez le chien, en injections intraveineuses, l'incoagulabilité du sang et l'abaissement de la pression artérielle à la dose de 30 centigrammes par kilogramme d'animal. M. Arthus dans un travail récent fait remarquer que, au moins à cette dose, la peptone ne détermine pas l'incoagulabilité du sang du lapin. Il tente d'anaphylactiser cet animal, à l'aide d'injections intraveineuses successives de peptone et il obtient une diminution légère de pression, 2 centimètres de mercure environ, accompagnée d'un peu de polypnée et d'émission de matières fécales peu abondantes.

M. Arthus conclut à une pepto-anaphylaxie, tout en déclarant qu'elle est très peu accusée.

Un auteur de Gand, H. de Wæle, dans un travail important entrepris pour rechercher l'action des albumines composantes du sérum, nous montre l'intensité remarquable des symptômes anaphylactiques obtenus avec les produits de séparation de ces diverses albumines ; ces produits sont, en effet, plus toxiques que le sérum brut, mais se montrent inactifs lors d'une première injection, à l'encontre du sérum qui est toxique dans cette condition.

Il obtient encore des résultats très intéressants en altérant progressivement des substances albuminoïdes, de telle sorte, qu'elles contiennent de moins en moins d'albumine et de plus en plus de peptone jusqu'à ne plus contenir que celle-ci. Les symptômes anaphylactiques constatés vont en s'atténuant, après avoir été violents au début, lors d'altérations légères. Les injections de peptone pure ne provoquent plus que des phénomènes douteux chez des animaux préparés par du sérum et paraissent incapables de sensibiliser un animal soit pour des injections de peptone, soit pour des injections de sérum.

Il fait ensuite un rapprochement entre les symptômes anaphylactiques qui suivent les réinjections de sérum dans le péritoine et ceux plus intenses et plus graves nécessairement, qui marquent les injections intra-veineuses de doses fortes de peptone. Nolf a démontré l'équivalence des injections peptoniques dans le péritoine et dans les veines et déterminé aussi *l'immunité propeptonique*, c'est-à-dire la non-réaction à une injection de peptone faite une heure après la première. Besredka et Steinhardt ont vérifié le fait sur des cobayes.

L'auteur de Gand, enfin, ne peut s'empêcher de comparer l'action de la toxine diphthérique à celle des propeptones sur les mêmes centres nerveux, et attribue à l'usage presque exclusif de toxine diphthérique et d'antitoxine dans les expériences de Rosenau et Anderson la mortalité excessive constatée par ces auteurs parmi leurs animaux.

Finalement, il lui paraît probable que « les phénomènes d'anaphylaxie, vis-àvis du sérum ou de ses constituants albuminoïdes, sont l'expression de la résorption des produits d'altération ou mieux de la digestion partielle de ces albumines et de leur assimilation ». Cette digestion assez lente à la première injection devient plus rapide et plus intense à une deuxième et troisième injections.

Bield et Krauss, tout dernièrement, par des travaux importants, dont nous n'avons pas encore le détail, ont tenté de simplifier ce mécanisme de l'anaphylaxie un peu obscur et mystérieux malgré tout et de rendre illusoire la recherche de la spécificité.

Indépendamment de l'effet physiologique de la chute de la pression artérielle, cause unique d'après eux, de la production de tous les symptômes anaphylactiques, Bield et Krauss exposent les faits suivants :

L'abaissement de la pression sanguine est due à une paralysie de l'appareil périphérique, à une vasodilatation. L'excitation du centre vaso-moteur ou les terminaisons du splanchnique, les injections d'adrénaline ne peuvent relever cette pression. En revanche une injection de chlorure de baryum élève la pression et fait cesser les accidents, lesquels cessent encore lorsque le chlorure de baryum est injecté avant l'intervention anaphylactisante, c'est-à-dire préventivement ; cependant dans ce cas particulier, le sérum des animaux ainsi traités crée l'état anaphylactique chez d'autres animaux.

Le chlorure de baryum agit sur les fibres lisses des vaisseaux ; le poison anaphylactique agit donc de même et l'inefficacité de l'adrénaline qui influence seulement les terminaisons nerveuses se trouve expliquée en même temps.

A côté de l'abaissement de la pression sanguine, Bield et Krauss notent chez le chien anaphylactisé la diminution de la coagulabilité du sang et une modification de sa formule leucocytaire, phénomènes comparables, absolument superposables même à ceux qui s'observent dans l'intoxication produite par l'injection intraveineuse de peptone de Witte.

Or, dans cette intoxication, le chlorure de baryum (1) exerce la même action préventive et curative que celle signalée tout à l'heure dans l'intoxication anaphylactique. De plus, lorsqu'à un chien antianaphylactisé à la suite d'une deuxième injection, on donne une injection de peptone, il ne présente que peu ou pas de symptômes d'intoxication ; enfin un chien est si bien antianaphylactisé par une injection de peptone qu'il reçoit sans accident une nouvelle dose de sérum.

Donc même mécanisme et mêmes poisons, la substance anaphylactisante n'agit qu'en donnant uniformément naissance à une peptone, par combinaison avec un corps albuminoïde du sérum injecté en

---

1. Lesné et Dreyfus dans des expériences encore inédites n'ont pas réussi à retrouver cette action protectrice du chlorure de baryum chez les animaux anaphilactisés.

dernier lieu. L'anaphylaxie n'est plus qu'un accident d'intoxication peptonique.

Mais certains faits signalés par les savants viennois n'ont pas la nouveauté qu'ils semblent leur attribuer. H. de Wæle, dans un travail cité plus haut, avait signalé l'identité d'action de la peptone et constaté, par contre, son inefficacité anaphylactisante. Nolf a déterminé une immunité propeptonique que Besredka et Steinhart ont retrouvée chez les cobayes.

Ch. Richet, dans une note récente de la *Presse médicale* rappelle que la peptone de Witte contient divers produits dont l'isolement est très difficile, mais qu'il n'est pas impossible d'en extraire une congestine ou *vaso-dilatine* ainsi que Popielski l'a appelée. Or cette congestine, malgré ses analogies de composition chimique avec la peptone, a des effets absolument différents de celle-ci. Il note, en outre : « 1° que les phénomènes d'anaphylaxie sont spécifiques ; par exemple, que le lait de femme, le lait de chèvre, le lait de vache ne peuvent se substituer l'un à l'autre (Rosenau et Anderson) ; 2° que la peptone produit l'immunité (Farro), ce qui est le contraire, *exactement le contraire* de l'anaphylaxie ; 3° que les effets généraux des peptones ne ressemblent nullement à ceux de l'anaphylaxie aiguë ; 4° que certaines substances sont anaphylactisantes à la dose de 0 gr. 05 par kilogramme, dose à laquelle la peptone est absolument inefficace. Qu'on ne peut, en conséquence, dans l'état actuel de la science, assimiler l'action physiologique

des peptones à l'action des substances anaphylactisantes. »

Quant à l'abaissement de la pression artérielle Ch. Richet ne l'a-t-il pas depuis longtemps considéré comme « le critérium de l'action anaphylactique » et démontré qu'il dépend d'un phénomène vasomoteur probablement lié à un trouble de l'innervation centrale. Biedt et Krauss admettent, au contraire, l'ordre primitivement périphérique. Leurs expériences ne semblent pas convaincre Ch. Richet à cet égard. « Elle sont, dit-il, très difficiles à bien faire et les effets toxiques du baryum, employé par les auteurs viennois, sont fort complexes : ils agissent sur les vaso-moteurs périphériques et aussi sur les centres nerveux. »

En tout cas, l'abaissement de la pression artérielle ne peut pas suffire à expliquer tous les symptômes survenant chez le chien anaphylactisé pour l'actino-congestine avec une rapidité extrême. Pour Ch. Richet l'anaphylaxie est donc quelque chose de plus qu'un abaissement de la pression artérielle. Tout en étant le phénomène dominateur de l'anaphylaxie, cet abaissement de pression doit être considéré, comme l'effet et non comme la cause de l'intoxication nerveuse.

De l'exposé de ces travaux, il ressort que l'action de la peptone, pour être très voisine de l'action générale anaphylactique, ne doit pas prendre à nos yeux une telle importance que tout autre phénomène disparaisse devant elle.

D'expériences poursuivies avec Lesné et L. Dreyfus il résulte d'ailleurs que cette identité ne saurait être qu'apparente, car l'animal de choix pour les expériences d'anaphylaxie, avec les albumines étrangères, reste le lapin, chez lequel la peptone, comme on sait, est sans action.

De plus, rappelons que Ch. Richet obtient des phénomènes anaphylactiques graves et souvent la mort chez le chien anaphylactisé pour l'actino-congestine, avec des doses de ce poison au plus égales à 2 mmg. 1/2. Chez le chien anaphylactisé pour la *crépitine*, nouveau poison extrait par Ch. Richet du « hura crepitans », le même auteur constate des symptômes semblables avec une dose d'injection anaphylactisante réduite cette fois à 0,1 de milligramme.

On ne *peut admettre dans ces conditions un empoisonnement par la peptone* et on ne peut s'empêcher, conclut Ch. Richet, de voir là *un phénomène strictement spécifique*.

Pour Rosenan et Anderson également l'anaphylaxie est spécifique. Des cobayes traités par des injections intra-péritonéales ou sous-cutanées se montrent toujours beaucoup plus sensibles au sérum homologue, qu'aux sérums hétérologues.

Otto montre que les animaux préparés avec du sérum de cheval ne sont sensibles que vis-à-vis de lui et non vis-à-vis des sérums de lapins, de chèvres ou de bœufs.

Pour Gay et Southard la spécificité est relative. Ils sensibilisent des cobayes au sérum de cheval, au lait

de vache, au blanc d'œuf et l'épreuve intra-péritonéale est plus intense et plus fréquente avec la substance homologue ; mais ils obtiennent aussi une réaction avec les albumines hétérologues. Ils parlent dans le premier cas d'un empoisonnement « complet », dans le deuxième cas d'un empoisonnement « partiel ».

D'après Doerr et Raubitscheck, des cobayes, sensibilisés au sérum d'anguilles, ne réagissent qu'au sérum d'anguilles et non vis-à-vis d'un autre sérum d'animal à sang froid ou à sang chaud.

Heilner obtient, avec des injections salines hypertoniques à 4 o/o chez des lapins sensibilisés au sérum de cheval, des symptômes anaphylactiques et la mort subite. Frey, avec une manière de faire analogue, n'a aucun résultat chez des cobayes ; mais les doses de solution saline à 4 o/o employées par lui sont trop faibles, 1/58 du poids du corps. Heilner injecte 1/7 du poids du corps.

Les expériences de Heilner n'ont pas encore été confirmées. Il est douteux que ses observations soient en rapport avec l'anaphylaxie si nettement spécifique aux albumines, laquelle, à l'épreuve intraveineuse, se manifeste déjà avec 1 centième de centimètre cube.

Selon O. Thonrsen, il y a une spécificité quantitative assez marquée dans l'anaphylaxie sérique, pour qu'un sérum homologue provoque toujours des phénomènes graves ; des sérums voisins du sérum homologue donnent des symptômes moins marqués, enfin des sérums hétérologues donnent des symptô-

mes légers ou pas de symptômes du tout. Le sérum de lapin ne communique au cobaye qu'une anaphylaxie légère. Il fait observer aussi que des injections répétées de sérum étranger ne suppriment pas l'anaphylaxie du cobaye obtenue par injection de sérum homologue. Il faut en excepter cependant certains sérums très voisins de celui-ci qui peuvent supprimer parfois son action. Et O. Thonrsen conclut à la possibilité d'appliquer la spécificité de l'anaphylaxie à une méthode médico-légale de séparation des différents sangs ; on ferait avec la tache de sang considérée des extraits aqueux qui serviraient à anaphylactiser des cobayes pour les sérums homologues.

Mais Uhlenhuth, tout en revendiquant la priorité de cette méthode et en constatant une fois de plus le caractère éminemment spécifique de l'anaphylaxie, se réserve d'étudier la question qui ne lui semble pas encore suffisamment au point pour donner lieu à une application médico-légale.

Egonranzi, étudiant l'anaphylaxie avec des extraits d'organes, montre qu'elle existe, qu'elle est spécifique pour un animal donné, mais qu'elle ne l'est pas pour chaque organe. Par contre les animaux ainsi traités avec ces extraits réagissent toujours au sérum de l'animal. Il obtient les mêmes résultats pour les extraits faits avec des tumeurs humaines.

Enfin M. Arthus, qui, en 1903 et 1906, avait constaté que des lapins sensiblisés au lait de vache, ne réagissaient qu'au lait de vache et non au sérum de cheval et admis le principe de la spécificité, déclare nette-

ment dans une note parue le 13 avril 1909 que « les accidents généraux, circulatoires, respiratoires et intestinaux de l'anaphylaxie ne sont pas spécifiques ; on les provoque par injections d'ovalbumine, de lait dégraissé, de gélatine, de protéose, chez le lapin séro-anaphylactisé ; on les provoque par injections de sérum de cheval, chez les lapins ovo, lacto, gélatino, pepto-anaphylactisés ».

Or si nous consultons le compte rendu de ses expériences, nous sommes frappé de la bénignité des symptômes observés chez les lapins déclarés, par l'auteur, anaphylactisés. N'était la chute de la pression artérielle, notée scrupuleusement pour chaque animal et qui est de 6 centimètres cubes de mercure en moyenne, nul ne se douterait que ces animaux sont sous l'influence d'un état morbide. Il note, en outre, comme symptômes suffisants pour admettre une réaction anaphylactique positive, la polypnée des animaux et l'émission par l'un d'eux de bols fécaux.

Nous retrouvons chez M. Arthus cette préoccupation presque unique de la pression artérielle déjà rencontrée chez Biedl et Krauss.

Cependant, comme le dit Ch. Richet, la chute de la pression artérielle n'est pas tout dans l'anaphylaxie et pour pouvoir sans ambages admettre la spécificité ou la non-spécificité, il nous faut plus qu'une déviation manométrique.

CHAPITPE IX

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Nous admettons qu'un animal est seulement en état d'anaphylaxie, lorsqu'il succombe à l'inoculation d'épreuve, avec les symptômes typiques de la mort par anaphylaxie, toujours uniforme et semblable à elle-même dont la description suivante permettra, du reste, de suivre les étapes rapides :

L'animal,après avoir fait quelques pas, inquiet, la démarche mal assurée, titubante, s'accroupit, secoue la tête plusieurs fois comme pour éternuer, abaisse ses oreilles, est pris de polypnée ; puis il se met tout d'un coup à courir par bonds désordonnés se cognant aux obstacles qu'il rencontre ; il perd bientôt l'équilibre, tombe sur un côté ; renverse la tête et le corps en arrière,en opistothonos,projetant convulsivement les pattes en avant dans un mouvement de course, émet de l'urine et des matières fécales solides ; puis, après une courte pause, l'animal fait deux ou trois bâillements, pousse un cri bref et meurt. Le tout n'a pas duré en général plus de quelques minutes. Pendant ce laps de temps les battements du cœur sont devenus rapides et petits, la température s'est abaissée.

On réalise facilement ces symptômes et la mort avec l'albumine de l'œuf, soit de poule, soit de cane, soit de pigeon, avec le sérum d'homme ou de cheval, un peu moins facilement avec le lait de vache, presque jamais avec la peptone de Witte. Avec MM. Lesné et Dreyfus, nous avons employé, pour l'obtenir chez le lapin, la technique suivante, que nous avons toujours rigoureusement suivie :

Dose de l'inoculation anaphylactisante : 1 centimètre cube ;

Intervalle entre la première et la deuxième injection : quatorze jours ;

Dose de l'inoculation d'épreuve : 4 centimètres cubes ;

Voie d'inoculation : intraveineuse.

Dans ces conditions, un lapin, inoculé la première fois avec du blanc d'œuf de poule, *meurt* lorsque l'inoculation d'épreuve est faite avec du blanc d'œuf de poule et ne *meurt jamais* lorsqu'elle est faite avec du blanc d'œuf de pigeon ou de cane.

Un lapin, inoculé une première fois avec du sérum de cheval, *meurt* lorsque l'inoculation d'épreuve est faite avec du sérum de cheval et ne *meurt jamais* lorsqu'elle est faite avec du lait de vache ou l'une quelconque des albumines d'œuf, et réciproquement.

Or, un tel lapin est cependant anaphylactisé, puisqu'il succombe avec des symptômes typiques lorsqu'on lui inocule l'albumine qui a été utilisée pour la première injection, quelques instants ou quelques heures après celle de nature différente à laquelle il vient de résister.

a) *Expériences où une deuxième injection de la même albumine suffit pour tuer*

Dans nos expériences les injections ont toujours été poussées dans la veine marginale de l'oreille du lapin.

Lapin n° 30. — 13 février 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

27 février 1909. — C'est-à-dire quatorze jours après, reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt dix minutes après l'injection, avec les symptômes typiques de l'anaphylaxie.

Lapin n° 4. — 15 février 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

1er mars 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt quatre minutes après l'injection avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 12. — 16 février 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

2 mars 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt six minutes après l'injection avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 80. — 17 février 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

3 mars 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt douze minutes après l'injection, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 60. — 23 février 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

Meurt vingt-cinq minutes après l'injection, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 15. — 23 février 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

9 mars 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

Meurt dix-huit minutes après l'injection, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 24. — 24 février 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

10 mars 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

Meurt quatre minutes après l'injection, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 6. — 8 mars 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

Meurt sept minutes après l'injection, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 23. — 8 mars 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

20 mars. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

Meurt trois minutes après l'injection, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 42. — 9 mars 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

21 mars 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt trois minutes et demie après l'injection avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 51. — 22 mars 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

5 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt six minutes après l'injection avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 20. — 27 mars 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

7 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt douze minutes après l'injection avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 18. — 24 mars 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

7 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt treize minutes après l'injection avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n°9. — 24 mars 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

7 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt huit minutes après l'injection avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin no 8. — 11 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

25 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt cinq minutes après l'injection, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin no 88. — 24 mars 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *sérum.*

7 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *sérum.*

Meurt quatre minutes après l'injection, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 54. — 24 mars 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de cane.*

7 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane.*

Meurt dix-sept minutes après l'injection avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 38. — 25 mars 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de cane.*

8 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane.*

Meurt quatorze minutes après l'injection, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 3. — 4 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *lait.*

18 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *lait.*

Meurt dix-huit minutes après l'injection avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin no 45. — 4 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *lait.*

18 avril 1904. — Reçoit 4 centimètres cubes de *lait*.

Mort six minutes après l'injection avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

b) *Expériences où une injection d'albumine différente de la première injectée ne tue pas*

Lapin n° 100. — 8 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de cane*.

22 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

L'animal ne meurt pas.

Lapin n° 19. — 8 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de cane*.

22 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *sérum*.

L'animal ne meurt pas.

Lapin n° 22. — 8 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *sérum*.

22 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de pigeon*.

L'animal ne meurt pas.

Lapin n° 66. — 8 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *sérum*.

22 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de ptgeon*.

L'animal ne meurt pas.

Lapin n° 69. — 2 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *sérum*.

16 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane*.

L'animal ne meurt pas.

Lapin n° 27. — 2 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

16 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de pigeon*.

L'animal ne meurt pas.

Lapin n° 14. — 2 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

16 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de pigeon*.

L'animal ne meurt pas.

Lapin n° 25. — 6 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

20 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *sérum*.

L'animal ne meurt pas.

Lapin n° 34. — 6 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

20 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *sérum*.

L'animal ne meurt pas.

Lapin n° 28. — 6 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

20 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de pigeon*.

L'animal ne meurt pas.

c) *Expériences où la seconde injection d'albumine différente ne tue pas, et où une troisième injection, faite une heure après avec la même albumine que la première, provoque la mort.*

Lapin n° 10. — 25 mars 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

8 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane.*

L'animal ne meurt pas.

Une heure après reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt quatre minutes après cette injection, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 36. — 25 mars 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

8 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *sérum humain.*

L'animal ne meurt pas.

Une heure après reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt avec des symptômes typiques douze minutes après cette injection.

Lapin n° 44. — 7 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

21 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de pigeon.*

L'animal ne meurt pas.

Une heure après reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

Meurt sept minutes après cette injection avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 63. — 8 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

22 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane*.

L'animal ne meurt pas.

Une heure après reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

Meurt dix minutes après cette injection, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 5. — 23 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

7 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *peptone*.

L'animal ne meurt pas.

Une heure après reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

Meurt, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie, trois minutes après cette injection.

Lapin n° 75. — 23 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

7 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *lait de vache*.

L'animal ne meurt pas.

Une heure après reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

Meurt, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie, onze minutes après cette injection.

Lapin n° 55. — 6 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

20 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane.*

L'animal ne meurt pas.

Une heure après reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie, sept minutes après cette injection.

Lapin n° 17. — 6 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

20 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *lait de vache.*

L'animal ne meurt pas.

Une heure après reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie, seize minutes après cette injection.

Lapin n° 48. — 8 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *sérum.*

22 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

L'animal ne meurt pas.

Une heure après reçoit 4 centimètres cubes de *sérum.*

Meurt, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie, quinze minutes après cette injection.

Ces trois groupes d'expériences nous montrent que, en ne considérant comme résultat positif que la mort de l'animal, l'anaphylaxie est spécifique.

Il arrive qu'une seule injection de substance albu-

mineuse ne soit pas suffisante pour qu'un animal succombe à l'inoculation d'épreuve. En répétant les injections intraveineuses deux ou trois fois, à des intervalles de plusieurs jours, on arrive toujours à tuer l'animal avec les symptômes explosifs et typiques d'anaphylaxie.

Les animaux ne meurent pas en général si l'albumine de l'inoculation d'épreuve diffère de celle injectée les premières fois.

Ces animaux sont néanmoins anaphilactisés, puisqu'ils meurent si on leur injecte cette albumine.

a) *Expérience où plusieurs injections de la même albumine sont nécessaires pour tuer*

Lapin, n° 13. — 7 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

21 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

L'animal ne meurt pas.

26 avril 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

Meurt en sept minutes avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 32. — 22 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

6 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

L'animal ne meurt pas.

18 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

L'animal ne meurt pas.

Une heure après reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt huit minutes après, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin nº 62. — 24 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de cane.*

8 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane.*

L'animal ne meurt pas.

10 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane.*

Meurt quinze minutes après, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

b) *Expériences où plusieurs injections successives de la même albumine sont nécessaires pour tuer, alors qu'une injection intercalaire d'une autre albumine n'a pas provoqué la mort*

Lapin no 16. — 27 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

11 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

L'animal ne meurt pas.

22 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *sérum.*

L'animal ne meurt pas.

Une heure après, reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt dix minutes après avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin no 35. — 27 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

11 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

L'animal ne meurt pas.

22 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane.*

L'animal ne meurt pas.

Une heure après, reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

L'animal meurt quatre minutes après avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 84. — 27 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

15 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

L'animal ne meurt pas.

22 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane.*

L'animal ne meurt pas.

Une heure après, reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

L'animal meurt quatorze minutes après avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 40. — 8 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

22 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *lait de vache*.

L'animal ne meurt pas.

24 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

L'animal ne meurt pas.

4 juin 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

L'animal ne meurt pas.

Une heure après reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

L'animal meurt six minutes après, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 70. — 8 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de cane*.

22 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *sérum*.

L'animal ne meurt pas.

24 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane*.

L'animal ne meurt pas.

4 juin 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane*.

L'animal meurt dix minutes après avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 43. — 4 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

18 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane*.

L'animal ne meurt pas.

21 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

L'animal ne meurt pas.

26 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

L'animal meurt cinq minutes après, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

c) *Expériences où des injections successives d'albumines différentes ne tuent pas et où une injection d'albumine, semblable à la première injectée, tue*

Lapin n° 29. — 27 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

11 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *sérum.*

L'animal ne meurt pas.

1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane.*

L'animal ne meurt pas.

Une heure après, reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt treize minutes après avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 28. — 27 avril 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

11 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane.*

L'animal ne meurt pas.

19 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *sérum.*

L'animal ne meurt pas.

Une heure après, reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

Meurt vingt minutes après avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 77. — 6 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule*.

20 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane*.

L'animal ne meurt pas.

27 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *sérum*.

L'animal ne meurt pas.

28 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule*.

Meurt sept minutes après avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Donc l'anaphylaxie paraît être une réaction spécifique même chez les animaux ayant été anaphylactisés par des injections successives d'une substance albumineuse.

Cette spécificité cependant est loin d'être absolue.

a) *Expérience d'injections d'albumines semblables successives non suivies de mort et où une injection d'albumine étrangère tue*

Lapin n° 39. — 11 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *sérum*.

25 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *sérum*.

L'animal ne meurt pas.

27 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *sérum*.

L'animal ne meurt pas.

3 juin 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

Meurt dix-neuf minutes après, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lorsqu'on fait chez le lapin des injections répétées à plusieurs jours d'intervalle, d'une substance albumineuse différente pour chaque inoculation, l'animal succombe avec des symptômes typiques d'anaphylaxie si on lui injecte une substance albumineuse autre que celles employées pour les injections précédentes.

b) *Expériences d'injections d'albumines différentes pour chaque inoculation et où l'animal meurt avec une albumine par laquelle il n'avait pas été traité*

Lapin n° 7. — 6 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

20 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *sérum.*

L'animal ne meurt pas.

23 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de pigeon.*

L'animal ne meurt pas.

31 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane.*

Meurt douze minutes après, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 11. — 6 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *sérum.*

20 mai. — Reçoit 4 centimètres cubes de *lait de vache.*

L'animal ne meurt pas.

23 mai. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de cane.*

L'animal ne meurt pas.

27 mai.— Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

L'animal meurt quatorze minutes après,avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 72. — 8 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de poule.*

22 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *sérum.*

L'animal ne meurt pas.

28 mai 1909. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de pigeon.*

L'animal meurt huit minutes après, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin n° 49. — 8 mai 1909. — Reçoit 1 centimètre cube de *blanc d'œuf de cane.*

22 mai. — Reçoit 4 centimètres cubes de *sérum.*

L'animal ne meurt pas.

28 mai. — Reçoit 4 centimètres cubes de *lait de vache.*

L'animal ne meurt pas.

31 mai. — Reçoit 4 centimètres cubes de *blanc d'œuf de poule.*

L'animal meurt douze minutes après, avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Donc la spécificité de l'anaphylaxie n'est pas absolue puisqu'on obtient une réaction mortelle avec une substance albumineuse inoculée pour la première fois à l'animal.

En résumé, l'anaphylaxie n'est une réaction spécifique que si on limite le nombre des inoculations.

Elle n'est pas spécifique si on les multiplie.

Mais ces résultats n'autorisent pas à séparer l'étude de l'anaphylaxie de celle des réactions d'immunité qui présentent des défaillances de même nature.

CHAPITRE X

CONCLUSIONS

1° L'abaissement de la pression artérielle, tout en étant un phénomène constant de la réaction anaphilactique, n'est pas suffisant pour l'expliquer, parce qu'il ne permet pas à lui seul d'interpréter la mort des animaux et les symptômes qui la précèdent.

2° L'anaphylaxie ne peut pas être expliquée uniquement par une intoxication avec la peptone.

Ces deux intoxications sont différentes.

En outre, la peptone n'agit pas chez le lapin, qui est l'animal de choix dans nos expériences.

3° Si l'anaphylaxie était uniquement due à une intoxication par la peptone, la réaction mortelle devrait s'obtenir, lors de l'inoculation d'épreuve, avec une albumine quelconque quelle qu'ait été celle employée pour l'inoculation anaphylactisante.

4° La réaction anaphylactique mortelle, lors de l'inoculation d'épreuve, ne s'obtient qu'avec la même substance albumineuse que celle employée pour l'injection anaphylactisante, lorsque les inoculations se trouvent limitées à ces deux seules injections.

Dans ces conditions l'anaphylaxie est spécifique.

5° Lorsqu'on multiplie les inoculations albumineuses et qu'on emploie pour chacune d'elles une albumine différente, on peut anaphylactiser les animaux de telle façon qu'ils meurent après l'injection d'une albumine autre que celle employée à chacune des inoculations précédentes.

Dans ces conditions l'anaphylaxie n'est plus spécifique.

9° La complexité chimique des albumines n'autorise pas de conclusions plus précises en raison de l'ignorance où nous sommes encore sur la ou sur les substances qui entrent dans leur composition et auxquelles doit être attribuée la réaction anaphylactique.

Vu : le Président de la thèse,
CHAUFFARD

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer.
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Aducco. — Archives ital. de biolog., 1894.

Ascoli (M.). — Ueber den Mechanismus der Albuminurie durch Eiereiweitz. Münch. med. Wochenschr., 1902, nº 10.

Anderson (J.-F.). — Matern. transmission of immunity to diphtherietox. Washington. Hyg. Laborat., 1906, nº 30.

— Hypersuscept. to horse serum. Journal of med. research., 1906, vol. XV.

Anderson (J.-F.) und *Rosenan* (M.-J.). — Further studies upon anaphylaxis. Journ. of. med. research., vol. XIX, fol. 1, juillet 1908.

Arthus (M.). — Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. Bull. de la Soc. de Biol., 1903.

— Sur la séro-anaphylaxie du lapin. Ibid., 1906.

— La séro-anaphylaxie du chien. C. R. Acad. Sciences, t. CXLVIII, p. 999, 13 avril 1909.

— La séro-anaphylaxie du lapin. Ibid., p. 1002.

— La séro-anaphylaxie du lapin. Arch. intern. de Physiologie, vol. VII, fasc. IV, 20 avril 1909.

Arthus et *Breton.* — Bull. de la Soc. de Biol., 1903.

Axamit (O.). — Uberempfindlichkeitserscheinungen nach Hefeinjektion. Archiv. fur Hygiene, Bd. LXII.

Babès et *Proca*. — Untersuchungen über die Wirkung der Tuberkelbaciller und über gegenwirkende. Substanzen. Zeitschrift für Hygiene, XXIII, p. 331.

Battelli. — Bull. de la Soc. de Biol., 1905.

Behring (V.). — Deutsche med. Wochenschr., 1893.

— Allgemeine Therapie, der Infektionskrankheiten, 1899.

Behring (V.) et *Kitashima*. — Uber verminderung und Steigerung der ererbten Giftempfindlichkeit. Berliner klin. Wochenschr., 1901, n° 6.

Besredka (C.). — Toxicité des sérums thérapeutiques, savariabilité et son dosage. Ann. de l'Institut Pasteur, octobre 1907.

— Comment peut-on combattre l'anaphylaxie. Ann. de l'Inst. Pasteur, déc. 1907.

— Du mécanisme de l'anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. Ann. de l'Inst. Pasteur, juin 1908.

— De l'anaphylaxie lactique. C. rend. de la Soc. de Biol., t. LXIV, mai 1908.

Besredka et *Steinhardt*. — De l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. Ann. de l'Inst. Pasteur, février 1907.

— Du mécanisme de l'antianaphylaxie. Ann. de l'Inst. Pasteur, mai 1907.

Biedl et *Krauss*. — Wien. klin. Woch., n° 11, p. 363.

Bokay. — Die Heilserumbehandlung gegen Diphtherie im Budapester Stephanie. Kinderspital, Jahrb. f. Kinderheilk, 1897. Bd. XLIV.

Bordet et *Gengon*. — Sur l'existence de subst. sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. Ann. de l'Inst. Pasteur, XV, 1901, 289.

Bang et *Forsmann*. — Untersuchungen über Hæmolysinbildung. Betræge Z. Chem. Physiol. und Pathol., VIII, 1906, 238.

Brun. — Contribution à l'étude de l'anaphylaxie. Thèse de Montpellier, 1907.

Clintock et *King*. — The oral administr. of antitox. and hypersuscept. Journ. of inf. diseas., 1906, vol. III.

Calmette, *Breton* et *Petit*. — Etude expérimentale de l'ophtalmo-réaction à la tuberculine. Comptes rend. de la Soc. de Biol., XIII, 1907, 296.

Calmette (M.). — Bull. Soc. Path. comp., déc. 1908.

Cohen. — Sur les propriétés sensibilisatrices du sérum d'un enfant convalescent de méningite cérébro-spinale. Bull. de la Soc. Roy. de Sc. méd. et nat. de Bruxelles, 1906, 158.

Currie. — Examples of the immediate and of the accelerated reaction following two injections of antidiphtherialserum. Journ. of Hyg., 1907, vol. VII, janv.

— On the supersensitation of persons suffering from diphtheria by repeated injections of horse serum. Journ. of Hyg., 1907, janv.

Chauffart et *Troisier*. — Erythème uoueux exp. par inj. intraderm. de tub. Bull. méd., 20 janv. 1909.

Courmont. — Etudes sur les substances solubles prédisposantes à l'action pathogène de leurs microbes producteurs. Revue de Méd., 1891.

Dehne et *Hamburger*. — Experimentelle Untersuchungen über die Folgen parent. Einverleibung von Pferdeserum. Wiener Klin. Wochenschr., 1904, n° 29.

Doerr. — Uber Anaphylaxie. Wiener klin. Wochensch., 1908, n° 13.

Doerr et *Raubitschek.* — Toxin und anaphylaktisierende Substanz des Aalserums. Berliner Klin. Wochensch., 1908, n° 33.

Doerr et *Russ.* — Identité de la subst. anaphyl. et de la subs. toxique des sérums étrangers. Zeitschrift f. Immunitætsforschùng, 25 mars 1909.

Dumarest et *Arloing* (F.). — Soc. ét. sc. sur la tub., 11 mars 1909.

Dungern (v.). — Die Antikœrper. Gust. Fischer. Iéna, 1903.

Egonranzi. — Ueber Anaphylaxie dùrch organ. eind tumor extracte. Zeitschrift für Immunitætsforschùng, 21 av. 1909.

Francioni. — La malattia da siero. Lo sperimentale, 1904.

Frey, — Studien über serum. Uberempfindlichkeit, im besonderen das Theobald-Smithsche Phænomen. Arbeiten aus dem Institut zur Erforschung der Infecktionskr. in Bern., 1908, Heft I. Gust. Fischer Iena.

Friedberger et *Dorner*. — Ueber Hæmolysinbildund durch Injektion kleinster Mengen von Blutkœrperchen und über den Einfluss des Aderlasses auf die Intensitæt der Bildung hæmolytischer Ambozeptoren beim Kaninchen. Cent. für Bakt., XXXVIII, 1905, 544.

Friedemann (U.). — Uber passive Uberempfindlichkeit, Münch. med. Wochenschr., 1907.

Friedemann et *Isaac.* — Uber Eiwei Bimmunitæt und Stoff-

wechsel. Zeitschr. für experim. Pathologie und Therapie, 1905, 1906.

— Weitere Untersuchungen über den parenteralen Eiweikstoffwechsel, Immunitæt und Uberempfindlichkeit. *Ibid.*, 1907.

Froin. — Anaphylaxie et pleur. tub. Gaz. Hôp., 12 janvier 1909.

Gay et *Adler.* — On the chemical separation of the sensiting fraction (anaphilactin) from horse serum. Journ. of med. res., 1908. Bd. XVIII, juin.

Gay et *Southard.* — On serum Anaphylaxis in Guinea-pig. Journ. of med. research., t. XVI, mai 1907.

— Further studies in anaphyl. Journal of med. research., 1908, vol. XVIII et XIX.

— On the mechanism. of serum anaphylaxis and intoxication in the guinea-pig. Ibid.

— On recurrent anaphy. and repeated intoxication in guinea-pigs by means of horse serum. Ibid.

— The relative specificity of anaphyl. Ibid.

— The localisation of cell and tissue anaphyl. in the guinea-pig., with observations on the cause of death in serum intoxication. Ibid.

Gay. — The fixation of alexines by specific serum precipitates. Cent. für Bakt., 1 Abt. Orig. XXXIX, 1905, 603. La déviation le l'alexine dans l'hémolyse. Ann. de l'Inst. Pasteur, XIX, 1905, 593.

Gougerot et *Laroche.* — Arch. Med. exp. et anat. pathol., 1908, p. 581-623.

Guinard. — Rev. tub., décembre 1907.

Gley. — Compte rend. Soc. biol., t. XLVIII, 1896, p. 658.

Gottlieb et *Lefmann*. — Ueber die Giftstoffe des artfremden Blutes. Mediz. Klinik., 1907, n° 15. — G. Lefmann. Zur Kenntnis der Giftsubstangen dez artfremden Blutes. Hofmeisters Beitr., Bd. II, 1908, p. 255.

Gengou. — Sur les sensibilisatrices des sérums actifs contre les substances albuminoïdes. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1902.

Gibson. — Journ. biol. Chemistry, 1906, vol. I.

Godall. — On the supersensitation of persons by horse-serum. Journ. of Hyg., 1907, vol. VII.

Gottstein. — Uber Todesfälle bei Anwendung des Diphtherie-Heilserums. Therapeut. Monatsh., 1896.

Grünbaum. — Supersens. to aliene serum. Journ. of. Hyg., 1908, vol. XIII.

Heilner. — Uber die Wirkung grotzer Mengen artfremden Blutserums im Tierkœrper nach Zufuhr per os oder subkutan. Zeitschr. für Biol., 1907, Bd. L.

— Uber die Wirkung künstlich erzengter physikalischer (osmotischer). Vorgænge im Tierkœrper usw. Ibid.

— Versuch eines indirckten Fermentnachweises (durch Alkoholzufuhr); zugleich ein Beitrag zur Frage der Uberempfindlichkeit. Münchener med. Wochenschr., 1908, Nr. 49.

Henderson Smith (J.). — On the absorption of antibodies from the subcutaneous tissues and peritoneal cavity. Journ. of Hygiene, VII, 1907, 205.

Héricourt et *Richet*. — Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1898.

Horwitz. — Ein Fall von Idiosyncrasie gegen Hühnereiweitz. Münchener med. Wochenschrift, 1908, Nr. 22.

Hunt. — Studies in experimental alcokolism. Bull. nº 33. Hyg. Lab., U. S. Jub. Health and Mar. Hosp. Serv. Washington.

Johannessen. — Uber Injektion mit antidiphtheritischem serum und reinem Pferdeserum. Deutsche med. Wochenschr., 1895, Nr. 51.

Klemperer. — Uber die Gefahr der Reinjektion grœtzerer Mengen von Heilserum. Therapie der Gegenwart., sept. 1908.

Kinyoun. — Einige Beobachtungen über das Pferdeblut. Philad. P. S. ref. Centralbl. f. Bakt. Bd. XL Ref.

— On the Deter. of Diph.-Antitox. Ibid. Bd. XL.

Knorr. — Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen der Heilungsmœglichkeit des Tetanus. Habil-Schrift Marburg, 1895.

Krauss et *Doerr.* — Uber Bakterienanaphylaxie. Wiener klin. Wochenschr., 1908, nº 28.

Krauss, Doerr et *Shoma.* — Uber Anaphylaxie, hervorgerufen durch organextrakte (Linsen). Ibid., nº 30.

Krauss et *Stenitzer* (V.). — Uber anaphylaktische Erscheinungen bei Immunisierung mit Giften der Typhus, und. Paratyphusbazillen. Wiener klin. Wochenschr., 1907.

Krauss et *Volk* (R.). — Zür frage der serumanaphylaxie. Zeitschrift für Immunitætsf., 11 mars 1908.

Krauss. — In Handb. d. Technik a Method. der. Immünitætsforchung. Art. Anaphy. cité par Doerr.

Kuss. — Consid. prat. sur la tuberculinothérapie. Bull. médical, 27 mars 1909.

Landis. — Cong. Washington, sept. 1908.

Landsteiner et *Reich.* — Ueber den Immunisierungzprozess. Zeit. für Hyg., VIII, 1907, 213.

Leblanc. — Contribution à l'étude de l'immunité acquise. La cellule, t. XVIII, 1901.

Lemaire (H.). — Recherches cliniques et expérimentales sur les accidents séro-toxiques. Thèse de Paris, 1905. Steinheil.

Lépine. — Semaine méd., 1905.

Lesourd. — Recherches expérimentales et cliniques sur la présence d'une sensibilisatrice spécifique dans le sérum des typhiques. Thèse de Paris, 1902.

Lesné (E.) et *Dreyfus* (L.). — Compt. rend. Soc. Biol., 13 mars 1909, t. LXVI, p. 415.

— La réaction à la tuberculine est-elle de l'anaphylaxie. Bull. méd., mai 1909, n° 42.

Levaditi et *Mutermilch.* — Comptes rendus Soc. Biol., 13 mars 1908.

Lewis. — The induced susception of the guinea-pig, to the toxin action of the blood serum of the horse. Journ. exper. med., 1908, vol. X.

Lœwenstein. — Das Tuberkulin zù diagnostischen Zwecken. — Krauss-Levaditi. Handb. der Technik und Methodik der Imm. Forschung. Iena 1908.

Lüdke. — Zur Kentniss der Komplemente. Verhand. der physical medicin. Gessell. Wurtzburg., XXXIX, 1908, no 3.

Marfan. — Leçons sur la diphtérie, Paris, 1906.

— Absence de l'anaphylaxie chez l'homme à la suite d'injections répétées de sérum antidiphtérique. Soc. méd. des Hôp., 15 juillet 1904.

Marfan et *Lemaire*. — Contribution à l'étude des accidents séro-toxiques. Revue mens. des Malad. de l'Enf., janv. 1907.

Marie et *Tiffeneau*. — Compte rendu Soc. Biol., 13 fév. 1909.

Menzer. — Medizinische Klinik, 1905.

Michaelis (L.). — Weitere Usitersuchungen über Eiweitz-præzipitine. Deutsche med. Wochensch., 1904, n° 34, und Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. LVI, 1905.

Mori (A.). — Anaphylaxie et vaccination du cobaye avec le sérum antidiphtérique. Méthode des injections rétro-oculaires. Biochimica et Terapia sperimentale, 1909, f. 1, p. 23.

Moreschi. — Zur Lehre von den Anti-Komplementen. Berl. Klin. Wochensch., 1905, 1181.

Neisser et *Sachs*. — Ein Verfahren zum forensischen Nachweiss des Herkunft des Blutes. Berlin. Klin. Wochensch., 1905, n° 44.

Netter. — Compte rend. Soc. de Biol., 1906, t. LX.

Nicolle. — Etude sur la morve expérimentale du cobaye. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1906, Nr. 10.

— Contribution à l'étude du phénomène d'Arthus. Ann. de l'Inst. Past., 1907, n° 22.

Nicolle et *Pozerski*. — Une conception générale des anticorps et de leurs effets. Ann. de l'Inst. Pasteur, XXII, 1908, 26.

Nicolle et *Abt*. — Une conception générale des anticorps et

de leurs effets. Ann. de l'Inst. Pasteur, XXII, 1908, 132.

Nolf. — Recherches expérimentales sur la physiologie des peptones. Arch. de Biol., t. XX, 1903.

— Des injections intraveineuses de peptone chez le lapin. Arch. int. de Physiol., t. III, 1906.

— De l'absorption péritonéale de la peptone chez le chien. Bull. de l'Acad. de Méd. de Belgique, 1903.

Obermayer et *Pick*. — Ueber die chemischen Grundlajen der Arteigenschaften der Eiweitzkœrper. Wiener Klin. Wochensch., 1906, p. 327.

Otto. — Das Theobald-Smithsche Phænomen der Serumüberempfindlichkeit. v. Leuthold Gedenkschrift, 1906, Bd. I.

— Zur Frage der Serumüberempfindlichkeit. Münchener med. Wochenschr., 1907.

— Anaphylaxie. Kolle-Wassermann Handb. der path. Mikroorganism., II, Erg., Bd. II, Heft.

Park et *Throne*. — The results of the use of refined diphtheria antitoxin, Gibsons « globulin præparation », in the treatment of diphtheria. Americ. Journ. of the med. Sc., 1906.

Pfeiffer. — Zeitschr. für Hyg., Bd. LIV.

Pesaro. — Lo Sperimentale, vol. 56, 1902, fasc. 3.

Pick et *Pribram* (E.). — Beitræge zur Kenntnis æthermpfindlicher und ætherlœslicher substangen des Blutserums und Einflutz anf einige Immunitætsreaktionen. Biochem. Zeitschr., Bd. II, 1908. Heft, fu. 6.

Pick et *Schwarz* (O.). — Ueber die Beeinflussung der Antigenwirkung durch Lecithin und Organlipoide und

deren Beteiligung am Immunisierungsprozetz. Biochem. Zeitschr., 1909.

Pick et *Yamanonchi*. — Chemische und experimentelle Beitræge zum studium der Anaphylaxic. Zeitschrift für Immunitætsforchung, 11 mars 1909.

— Studien über Anaph. Wiener Klin. Wochenschr., 1908, n° 44.

Pirquet. — Klinische Studien über vaccination und vaccinale Allergie. Wien. Deuticke, 1907.

— Allergie. Münchener med. Wochenschr., 1906.

— Allergie. Ergebnisse der inneren. Medizin und Kinderheilkunde. Bd. I.

Pirquet (V.) et *Schick* (B). — Zur Theorie der Inkubationszeit. Wiener Klin. Wochenschrift., 1903.

— Die Serumkrankeit. Leipzig und Wien. (Deuticke), 1905).

— Die Serumkrankeit. Wien. Deuticke, 1907.

Portier et *Richet*. — De l'action anaphylactique de certains venins. Soc. de Biol., 1902, t. CLXX.

Remlinger. — Contribution à l'étude du phénomène d'anaphylaxie. Soc. de Biologie, 1907. Bd. I.

Rénon. — Anaphylaxie et sérothérapie antituberculeuse. Journ. prat., 3 avril 1909.

Richet (Ch.). — Arch. de Physiol., 1904 et Soc. de Biol., 1903, 1904 et 1905.

— Soc. de Biol., 1907.

— Ann. de l'Inst. Pasteur, 1907.

— Ann. de l'Inst. Pasteur, 1908.

— De l'anaphylaxie. Presse médicale, 21 mars 1908.

— Rôle du système nerveux dans les phénomènes de l'anaphylaxie aiguë. Presse méd., 7 avril 1909, n° 28.

Rist. — Sur la toxicité des corps de bacilles diphtériques. Soc. de Biol., 1903. Bd.. LV.

Rolleston. — Practitioner. Bd. LXXIV.

Rosenau et *Anderson.* — A Study on the cause of sudden death following the injection of horse serum. Hyg. Labor. Washington Bull., 1906, vol. XXIX.

— Hypersusceptibility. Journ. americ. med. Assoc. 1906, vol. XLII.

— A new toxic action of horse serum. Journ. med. research., 1906, vol. XV.

— The influence of antitoxin upon postdiphther. paralysis. Hyg. Labor. Washington Bull., 1907, n° 38.

— Studies upon hypersusceptibility and immunity. Ibid., 1907, n° 36.

— The specific nature of anaphylaxis. Journ. of infect. diseases, nov. 1907.

Rostoki. — Uber den Wert Præzipitinreaktion als Untersuchungsmittel für Eiweitz. Münchener med. Wochensch., 1902. — Deustsche med. Wochenschr., 1903.

Saeli. — Biolog. Centrabl., 1905.

Salomonsen et *Madsen.* — Ann. de l'Inst. Pasteur, 1897.

Salus. — Wirkungen normaler Sera auf den Organismus. Med. Klinik., 1908, n° 27.

Shofield. — Ref. Münchener med. Wochensch., 1908.

Smith. — Discussion of « Hypersusceptibility ». Journ. of americ. Med. Assoc., 1906, vol. XLVII.

Strauss et *Gamaleia*. — Recherches exp. sur la tuberculose. Arch. de Méd. expérim., III, juillet 1899.

Starling. — The chemical control of the body. Jour. Am. Med. Ass., 1908, 835.

Thoursen (O.).— Uber der Specif. der Serumanaph Zeitschrift für Immunitætsf. Bd. I. 6, 17 février 1909.

Tuffier. — Presse méd., 1907.

Uhlenhuth. — Das biologische verfahren zùr Erkennung und Unterscheidung von Menschen und Tierblut, etc. Iena (G. Fischer). 1905.

Vasconcellos. — Anaphylaxia. Travaux de l'Institut de Manguinhos. Rio-de-Janeiro, 1907.

Vaughan. — Discussion of « Hypersusceptibility ». Journ, of Am. med. Assoc., 1906, vol. XLVII.

Vaughan et *Wheeler*. — The effects of egg-white and its split products on animals ; a study of susceptibility and immunity. Journ. of inf. diseas., 1907.

— A Study of susceptibility and immunity. Am. meeting of assoc. of assoc. of am. phys. Washington, 1907.

Wassermann. — Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. Bd. IV, Teil, I.

Wassermann et *Bruck*. — Experimentelle Studien uber die Wirkung von Tuberkelbacillen. Præparaten auf den tuberculos organisms. Deutsch. Med. Woch., 1906, 448.

Wassermann et *Plaut*. — Ueber das Vorhandsein syphilitisches Antistoffe in der Cerebrospinalflüssigkeit. Deutsche. med. Woch., 1906, 1769.

Wœle (*de*). — Etude sur l'immunité conférée par la méthode

de sacs de cellulose et sur les produits microbiens dialysants Centralbl. für Bakter., Bd. XLII, 1906.

— La réaction de la tuberculine et la possibilité de produire une réaction analogue avec d'autres microbes. Ann. Soc. méd. Gand, 1906.

— Contribution à l'étude de l'anaphylaxie, Ibid.

Weil-Hallée et *Lemaire*. — Quelques conditions de l'anaphylaxie sérique passive chez le lapin et le cobaye. Soc. de Biol., 21 déc. 1907.

— Actions contraires d'un antisérum sur la production de précipitine. Compte rend. de la Soc. de Biol., 1907, t. LXIII.

— L'anaphylaxie passive du cobaye pour le sérum de cheval. Compte rend. de la Soc. de Biol., 1908, t. LXV.

Wolff-Eisner. — Untersuchungen über einige Immunitætsfragen. Berliner klin. Wochenschr., 1904. — Centralbl. f. Bakt., 1904.

— Uber Eiweitzimmunitæt und ihre Beziehrungen zur Serumkrankheit. Centralbl. f. Bakt., 1906, Bd. XL.

— Typhustoxin, Typhusantitoxin und Typhusendotoxin. Die Beziehrungen Zwischen Uberempfindlichkeit und Immunitæt. Berliner klin. Wochenschr., 1907.

Yamanouchi. — Uber die Anwendung der Anaphylaxie zù diagnostischen Zwecken. Wiener klin. Wochenschr., 1908, Nr. 47.

— Compte rendu. Soc. Biol., 27 mars 1909.

Zucker. — Wiener klin. Wochenschr., 1907.

Imp. de la Faculté de Médecine, Henri Jouve 15, Rue Racine, Paris.